Aus dem bakteriologischen Institut
des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Altona
Vorsteher: Professor Dr. Zeissler

Beitrag zur Bakteriologie der Endocarditis lenta

Mit 6 Abbildungen im Text

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Hansischen Universität

vorgelegt von

Oswin Günther

Jena
Gustav Fischer
1939

Aus dem bakteriologischen Institut
des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Altona
Vorsteher: Professor Dr. Zeissler

Beitrag zur Bakteriologie der Endocarditis lenta

Mit 6 Abbildungen im Text

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Hansischen Universität

vorgelegt von

Oswin Günther

Jena
Gustav Fischer
1939

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Hansischen Universität.

Berichterstatter: Professor Dr. med. Süpfle

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderabdruck aus dem
Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten
I. Abteilung. Originale
1939, Bd. 143
Verlag von Gustav Fischer in Jena

1. Die harte Form des Streptococcus viridans.

Seit Schottmüllers klassischen Arbeiten über den Streptococcus viridans als Erreger der Endocarditis lenta haben zahlreiche Forscher Beiträge zur Bakteriologie und Klinik dieses Krankheitsbildes geliefert. 1926 hat Zeissler in nicht veröffentlichten Untersuchungen aus klinisch und pathologisch-anatomisch einwandfreien Fällen von Endocarditis lenta einen Keim gezüchtet, den Schottmüller in den ersten Fällen geprüft und als echten Streptococcus viridans anerkannt hat.

Dieser Keim bildete auf der zuckerfreien Blutagarplatte in 24 bis 72 Std. höchstens stecknadelkopfgroße, graue bis grüne Kolonien, meist mit geringem grünen Hof. Die dichtbewachsene Platte erschien feinkörnig rauh. Bei Musterung der Kolonien im Zeisslerschen (1) Plattenkulturmikroskop bei 25facher Vergrößerung kam eine besondere Wuchsform zur Beobachtung. Der Keim bildete sehr harte, dem Nährboden fest anhaftende Warzen mit eingesunkenem Zentrum und unregelmäßig körnigem Rand. Zur Kennzeichnung der besonderen Wuchsform auf der zuckerfreien Blutagarplatte wurde dieser Keim seitdem im Altonaer Institut als Streptococcus viridans mit dem Zusatz „harte Form" oder „trockene Form" oder „warzige Form" bezeichnet.

Seit dem Jahre 1926 wurden insgesamt 31 Fälle von Endocarditis lenta gefunden, bei denen Streptokokken im strömenden Blut nachgewiesen wurden. 9 Fälle — darunter 3 Fälle des letzten Winters — trugen den Vermerk „harte Form des Streptococcus viridans", während bei 17 Fällen zur Diagnose „Streptococcus viridans" kein weiterer Zusatz gemacht war. Weil für klinische Zwecke eine Heraushebung dieser besonderen Wuchsform nicht nötig erschienen war, war der Zusatz „harte Form" vielfach unterlassen worden. Daher verbergen sich unter den 17 Fällen noch weitere „harte Formen". In zwei anderen Fällen wurde neben dem Streptococcus viridans der Streptococcus herbidus in wiederholten Kulturen nachgewiesen, ferner in 2 Fällen der Streptococcus herbidus in Reinkultur, ebenfalls wiederholt. In einem Fall aus eigener Beobachtung fand sich der Streptococcus longissimus und ganz vereinzelt der Streptococcus viridans.

Da sich die vorliegenden Untersuchungen auf die Eigenschaften der bisher nicht näher beschriebenen „harten Form des Streptococcus viridans" be-

schränken, sollen hier nur die erstgenannten 9 Fälle von Endocarditis lenta in ihrem Verlauf ganz kurz geschildert werden[1]).

2. Krankengeschichten und Obduktionsbefunde im Auszug.

1. Wilhelm Sch., 46 J., Krankenhausaufnahme am 20. 1. 26.

Anamnese: Die erste Frau des Patienten hatte einen Abort. Ein Kind in frühem Alter gestorben. Pat. hatte mit 18 Jahren einen Schanker, der einmal 4 Wochen mit Schmierkur behandelt worden ist. Sonst angeblich nie ernstlich krank gewesen. (Pat. scheint schwer besinnlich und seine Angaben nicht zuverlässig). Nach Angaben der Frau ist Pat. seit einiger Zeit psychisch verändert, leicht vergeßlich, erregbar und jähzornig. Anfang Dezember 1925 Bewußtseinsstörung, seitdem in ärztlicher Behandlung.

Befund: Mittelgroßer, blasser Mann in mäßigem E.Z. Herz: M — r relativ 2,0, M — l 9,5 cm. Systolisches Geräusch mit punctum maximum über der Mitralklappe, diastolisches Geräusch am lautesten über der Aortenklappe, auch über den Karotiden hörbar. Pulsus regularis, celer et altus. Milz deutlich tastbar. Nervensystem: Linke Pupille etwas entrundet, Lichtreaktion etwas träge. P.S.R. stark gesteigert, Babinski positiv, rechts = links. Sprache bei Testworten verwaschen. Silbenstolpern. Einzelne Worte fallen ihm nicht ein. Rechnen: $3 \times 14 = 90$ usw. Euphorie. Urin: Eiweiß starke Trübung. Sediment: Erythrozyten, Leukozyten, hyaline und granulierte Zylinder. Blutbild: Hb. 45 Proz., Erythr. 3,3 Mill., Leukoz. 13000.

Verlauf: Während des viermonatigen Krankenhausaufenthaltes traten immer wieder plötzlich Schmerzen und Infiltrate im linken Bein auf, ferner Schmerzen in der linken Brustseite, in mehreren Gelenken, im Abdomen. Petechien der Bauchhaut. Im April vorübergehende linksseitige Hemiparese. Nephritisbefund im Harn bleibt konstant. Die sekundäre Anämie nahm allmählich zu. Temperatur meist subfebril mit seltenen Erhebungen bis 38,8. 16. 5. 26 plötzlicher Kollaps und Exitus letalis.

In der Krankengeschichte fehlt jeder Hinweis auf serologische Untersuchung des Blutes, auch in unseren Laboratoriumsbüchern war nichts darüber zu finden.

Obduktionsbefund: Subakute, polypöse Endokarditis der Aortenklappe, frische Endokarditis der Mitralklappe. Dilatation des linken Ventrikels. Herzmuskelschwielen des linken Ventrikels. Herz 420 g schwer. Chronische Milzschwellung. Multiple alte und frische Milzinfarkte. Fast hühnereigroßer, ischämisch verflüssigter Herd im linken Schläfenlappen und Linsenkern. Akute Glomerulonephritis.

Vier Blutkulturen (am 18. 2., 23. 2., 10. 3. und 26. 4. 26): Aus einem Kubikzentimeter Venenblut des Patienten wuchsen je 60, 40, 32 und 39 Kolonien des Streptococcus viridans (harte Form). Morphologisch erschien der Streptococcus in den ersten beiden Blutkulturen fast ausschließlich als Stäbchenform.

2. Georg O., 24 J., Krankenhausaufnahme am 9. 6. 26.

Anamnese: Als Kind Rippenfellentzündung, Scharlach und Diphtherie. Am 3. 5. 26 erkrankt mit starken Kopfschmerzen, hohem Fieber, Husten und Auswurf. Nach 3 Wochen Besserung, aber die Temperaturerhöhung bleibt. Gegen Morgen starkes Schwitzen. Druck in der Magengegend, besonders nach dem Essen. Viel Aufstoßen, kein Erbrechen. Appetitlosigkeit. Zeitweise Stiche in der Herzgegend.

Befund: Mittelgroßer, blasser, etwas schwächlicher Patient in mittlerem E.Z. Herz: M — r relativ 3 cm M — l relativ 9 cm. Röntgenologisch nach beiden Seiten dilatiert. Spitzenstoß hebend. Systolisches und diastolisches Geräusch über allen Ostien, am lautesten an der Basis. Gefäßgeräusch an Arteria carotis, femoralis und cubitalis. Pulsus regularis, frequens, celer et altus. Milz nicht tastbar. Urin: Eiweiß: Trübung. Sediment: Erythr. und Leukoz. Blutbild: Hb. 70 Proz., Erythr. 4,3 Mill., Leukoz. 15000. WaR. negativ.

Verlauf: Herz- und Urinbefund bleiben unverändert. Milz und Leber allmählich deutlich tastbar. Mehrmals nüchtern Erbrechen, grünlichgelb, schleimig, sauer. Temperatur im ganzen subfebril mit einzelnen Fieberzacken bis 38,5. Die sekundäre Anämie nimmt zu. Nach 4 Wochen ungebessert entlassen. Der Hausarzt teilte mit, daß Pat. 10 Wochen später gestorben ist.

---

1) Herr Professor Dr. med. Kroetz und Herr Oberarzt Dr. med. habil. Baniecki waren so gütig, die Veröffentlichung der Krankengeschichten bzw. der Obduktionsbefunde zu gestatten. Herr Oberarzt Dr. Baniecki überprüfte die Obduktionsbefunde, Herr Dr. Eckardt die Krankengeschichten. Den genannten Herren danke ich auch an dieser Stelle verbindlichst für ihre freundliche Unterstützung.

Zwei Blutkulturen (am 10. 6. und 26. 6. 26): Aus einem Kubikzentimeter Blut des Patienten wuchsen je 28 und 40 Kolonien des Streptococcus viridans (trockene Form).

3. Franz Ph., 30 J., Krankenhausaufnahme am 19. 7. 26.

Anamnese: Mit 7 Jahren Gelenkrheumatismus, seitdem Herzfehler. Im Kriege felddienstfähig, später nach Verschüttung in Herzbehandlung. Häufig Erbrechen und Aufstoßen. Seit Mai 1926 Unpäßlichkeit und Kopfschmerzen. Im Juni stellt der Hausarzt hämorrhagische Nephritis fest, außerdem verstärkten Spitzenstoß, diastolisches Geräusch über der Trikuspidalis und Retinitis albuminurica. Hohes Fieber, starkes Schwitzen. Wechselnde, vorübergehende Gelenkschmerzen. Angeblich 40 Pfund Gewichtsverlust. Krankenhauseinweisung am 19. 7. 26 wegen Verdacht auf Endocarditis lenta.

Befund: Großer Mann in mäßigem E.Z. Hautfarbe gelblich. Rachen und Tonsillen etwas gerötet. Herz: M — r 3 cm, M — l relativ 10 cm. Kurzes systolisches und diastolisches Geräusch. Fühlbares Schwirren. Puls regelmäßig. Milz und Leber tastbar. Urin: Eiweiß positiv. Sediment: Zahlreiche, granulierte, hyaline und Zellzylinder, Erythr. und Leuko. Augenhintergrund: Retinitis albuminurica. Blutbild: Hb. 60 Proz., Erythr. 5,4 Mill., Leukoz. 18900. WaR. negativ.

Verlauf: Temperatur um 38 mit gelegentlichen Erhebungen bis 39 und 39,5. Nach 4 Wochen ungebessert entlassen. Danach 14 Tage zuhause gelegen. Dauernd Fieber, am 29. 8. bis 40,5. Am 31. 8. Wiederaufnahme ins Krankenhaus. Klinischer Befund nicht wesentlich verändert. 13.—17. 9. Urämischer Zustand: Rest-N 108 mg%, Erbrechen, Singultus, starke Unruhe, Glossitis, starker Durst, Heiserkeit, Reflexe sämtlich gesteigert, Fußklonus, Sensorium zeitweise unklar, Nasenbluten, Subikterus. Urin: Reichlich Eiweiß, granulierte Zylinder, Erythr. und Leukoz. Aderlaß 300 ccm. 18.9. Rückgang der urämischen Beschwerden. Bronchopneumonie im rechten Unterlappen. 24. 9. langsame Erholung. Gegen ärztlichen Rat entlassen. Nach Mitteilung des Hausarztes am 8. 12. 26 gestorben[1]).

Zwei Blutkulturen (am 21. 7. und 3. 8. 26): Aus einem Kubikzentimeter Blut des Patienten wuchsen je 4 und je 5 Kolonien des Streptococcus viridans (trockene Form). Morphologisch erschien der Streptokokkus zum Teil in kolbenförmig aufgetriebenen diphtherieähnlichen Stäbchen.

4. Heinrich M., 32 J., Krankenhausaufnahme am 6. 4. 28.

Anamnese: Vom Patienten selbst nicht zu erheben. Nach Angaben der Ehefrau hat Pat. mit 8 Jahren Gelenkrheumatismus gehabt und seitdem einen Herzfehler. Jetzt vor 3 Wochen mit Fieber erkrankt, angeblich Grippe. Am 5. 4. abends plötzlich Unklarheit und Delirien. Pat. hat 2 gesunde Kinder.

Befund: Großer Mann in gutem E.Z. Herz: M — r 4 cm, M — l 13 cm, Gefäßband, 5,5 cm. Ueber allen Ostien systolisches Geräusch. Pulsus regularis, frequens, celer et altus. Milz und Leber nicht tastbar. Nervensystem: Der rechte Arm ist schlaff gelähmt. Keine Reflexanomalien. Sprache schwer und lallend. Pat. findet die Worte schwer und verspricht sich viel. Pat. konnte bei der Aufnahme in der Nacht überhaupt nicht sprechen, war sehr unruhig und schlug um sich. Urin: Eiweiß positiv. Sediment: Leukoz. und hyaline Zylinder. Blutbild: Hb. 80 Proz., Erythr. 4,5 Mill., Leukoz. 19400. WaR. negativ.

Verlauf: Während des vierwöchigen Krankenhausaufenthaltes lag die Temperatur meist um 39 mit einzelnen Erhebungen bis 41,2. Insgesamt 3 Schüttelfröste beobachtet. Patient tobte und delirierte zunächst sehr heftig, beruhigte sich in den letzten 14 Tagen. Das Sensorium blieb getrübt. Die schlaffe Lähmung des rechten Armes bildete sich innerhalb 10 Tagen völlig zurück. In der ersten Woche wurde noch ein Milztumor, ein systolisches und diastolisches Geräusch über dem Herzen und zahlreiche Petechien festgestellt. Die sekundäre Anämie nahm zu. Am 5. 5. plötzlicher Exitus letalis. Sektion verboten.

Blutkultur (am 7. 4. 28): Streptococcus viridans (harte Form).

5. Herrmann W., 28 J., Krankenhausaufnahme am 6. 2. 31.

Anamnese: Mit 19 Jahren Leistenbruchoperation rechts. Sonst nie ernstlich krank. Im Sommer 1930 Appetitlosigkeit und allmählicher Gewichtsverlust. Gelegentlich ein paar Tage mit Fieber bettlägerig. Seit 8. 1. 31 Fieber, heftige Schmerzen im Hinterkopf, nagende Schmerzen im rechten Oberbauch. Außerdem wechselnd Brennen beim Stuhlgang, Schwindelgefühl, Augenschmerzen, Schmerzen im Hoden und im Kreuz, einmal Erbrechen, bisweilen Schüttelfröste. Seit 4 Tagen plötzlich heftige Halsschmerzen und große Mattigkeit.

---

1) Für die Ueberlassung seiner Aufzeichnungen bin ich Herrn Dr. du Mesnil de Rochemont zu Dank verpflichtet.

Befund: Mittelgroßer, blasser, abgemagerter Patient. Tonsillen zerklüftet, linke Tonsille vergrößert. Lunge: Scharfes Exspirium und etwas Giemen. Herz: M — r 3 cm, M — l 8 cm. Röntgenologisch Herz schuhförmig und nach links verbreitert. 2. Ton an der Basis rein, etwas paukend. Riva-Rocci 125/70. Uhrglasnägel und Trommelschlegelfinger. Leber und Milz o. B. Beide Flanken und Appendixgegend druckschmerzhaft. Urin: Eiweiß: Hauch. Sediment: Ganz vereinzelt Erythr. Blutbild: Hb. 82 Proz., Erythr. 4,5 Mill., Leukoz. 8800.

Verlauf: Temperatur meist um 38 oder subfebril mit gelegentlichen Fieberzacken bis 39,8. Nach 14 Tagen Milz deutlich tastbar. Wiederholt Petechien an Brust und Bauch, besonders häufig auch an den Fingern. Einmal kleine Augenhintergrundsblutung und Konjunktivalblutung. Vereinzelt plötzlich auftretende Schmerzen in der linken Seite (Milz?), in der linken Gesäßhälfte mit Hämorrhagie und Infiltrat, in der Schulter und in der Wade. Pat. ist immer sehr blaß und sehr matt. Im Urin Eiweißprobe meist positiv, im Sediment öfters Erythrozyten, später auch granulierte und hyaline Zylinder. Keine wesentliche Anämie im Blutbild. 18. 2. deutliches diastolisches Geräusch über der Aorta. Kapillarpuls. Im Mai Puls mehr und mehr arhythmisch und immer frequenter. Tachykardien bis 190 Schläge in der Minute. Erschütterungen des Brustkorbes. Sichtbares Schlagen der Arterien. Atemnot und Beklemmung, mitunter Erbrechen. 29. 5. 31. Exitus letalis.

Obduktionsbefund: Hochgradige ulzeröse Endokarditis der Aortenklappe und Mitralklappe. Multiple, perforierte Klappenaneurysmen im Bereich der rechten Tasche des durch zwei Taschen verschlossenen Aortenostiums und im Bereich des Aortensegels der Mitralklappe unter Vorwölbung in den linken Vorhof. Trabekelthromben im rechten Ventrikel. Hypertrophie des linken Ventrikels und Dilatation sämtlicher Herzhöhlen. Herz 550 g schwer. Infektiöse Pulpahyperplasie der Milz. Große alte Milzinfarkte. Herdförmige hämorrhagische Glomerulonephritis mit einzelnen älteren und frischeren Infarkten sowie einem kleinen abszedierten Infarkt der rechten Niere. Stauungsleber. Braune Induration und Oedem der Lunge. Starke katarrhalische Pharyngitis mit Glottisoedem. Starkes Oedem des Gehirns und der weichen Hirnhäute.

Blutkultur (am 19. 2. 31): Streptococcus viridans (trockene Form).

6. Herbert L., 36 J., Krankenhausaufnahme 12. 5. 36.

Anamnese: Mit 7 Jahren Diphtherie, niemals Angina. Seit 1927 bei Anstrengung Atemnot und Herzklopfen. Digitalisbehandlung. Pat. hat trotz der Beschwerden noch gearbeitet bis vor 2 Tagen. Seit Anfang April Zunahme der Beschwerden. Bei Anstrengung Schmerzen im Oberbauch unterhalb des Processus xiphoideus. Appetit gut. Kein Aufstoßen. Seit Ende April Fieber. Seit 2 Tagen Husten und Auswurf. Füße geschwollen. Vermehrte Kurzluftigkeit. Nur bei Ruhe beschwerdefrei.

Befund: Mittelgroßer Pat. in gutem E.Z. und K.Z. Keine Anämie. Geringe Oedeme der Füße. Tonsillen, Gaumen und hintere Rachenwand leicht gerötet. Lunge: Rechts hinten-unten kleine Dämpfung und vereinzelte bronchitische Rasselgeräusche. Herz: Grenzen (röntgenologisch): M — r 6 cm, M — l 10,9 cm. Spitzenstoß im 6. I.C.R. fast in der vorderen Axillarlinie, sehr hebend. Ueber Mitralis und Aorta systolisches und diastolisches Geräusch. P 2 betont. Absolute Arhythmie. Leber ein Querfinger unterhalb des Rippenbogens, Milz nicht tastbar. Urin: Eiweiß negativ. Sediment: Vereinzelt Leukoz. und Erythr. Blutbild: Hb. 95 Proz., Erythr. 4,8 Mill., Leuko 10000z. Temperatur: 39°.

Verlauf: Temperatur sinkt rasch zur Norm. Tachykardie läßt allmählich nach. Pat. fühlt sich wohl, steht auf, nimmt 6 Pfund an Gewicht zu und wird am 12. 6. gebessert entlassen. Eiweißprobe im Urin immer negativ. Am 21. 6. bekommt Pat. plötzlich hohes Fieber bis 40,5, grünliche Durchfälle, Schweiße, allgemeine Schwäche, heftiges Herzklopfen. Starke Appetitlosigkeit, schlechter Geschmack im Mund, ausgesprochenes Krankheitsgefühl. Temperatur bleibt zwischen 39 und 40. Kein Schüttelfrost. Wiederaufnahme ins Krankenhaus am 26. 6.

Befund: (vgl. oben). Gelbliche blasse Hautfarbe. 2. Pulmonalton klappend. Leber handbreit unterhalb des Rippenbogens tastbar. Urin: Eiweißprobe positiv. Sediment: Massenhaft granulierte Zylinder. Blutbild: Hb. 80 Proz., Erythr. 3,4 Mill., Leukoz. 21000. Verlauf: Pat. sehr matt und schläfrig: Temperatur remittierend—intermittierend bis 39,4. Im E.K.G. Anzeichen für frischen Herzmuskelinfarkt. Haut und Skleren ikterisch. Pulsfrequenz nimmt zu. Leukozytenwerte steigen bis 32000. Im linken Lungenunterfeld umschriebene Infiltration mit Bronchialatmen. Dauernde Schmerzen im Epigastrium. Häufiges Erbrechen. Am 4. 7. rascher Anstieg der Restwerte im Blut bei erniedrigter Alkalireserve und stark vermindertem Blutkalzium: Hypochlorämische Urämie. Im Urinsediment Erythr. Plötzlicher Exitus letalis. Embolie?

Obduktionsbefund: Rezidivierende polypöse Endokarditis der Aortenklappe und Mitralklappe mit hochgradiger Aortenstenose. Thrombus im linken Vorhof. Mächtige Dilatation und Hypertrophie des Herzens, besonders des linken Ventrikels. Herzmuskelschwielen. Braune Induration der Lungen mit Oedem und Anschoppung in beiden Oberlappen. Allgemeiner

Hydrops. Stauung und Schwellung der Milz. Stauungsleber mit Ikterus. Glomerulonephritis. Frische Niereninfarkte. Anämie. Magenkatarrh mit Etat mammelloné.

Bakteriologisch-serologische Untersuchungen: Während des ersten Krankenhausaufenthaltes wurden in der Blutkultur vom 14. 5. wenige Kolonien des Staphylococcus pyogenes aureus (Verunreinigung?) gefunden. Blutkultur vom 8. 6. 36 steril. Zu Beginn des zweiten Krankenhausaufenthaltes im Stuhl 2mal kein Typhus usw., ferner in der Blutkultur vom 27. 6. 36 kein Typhus usw., dagegen der Streptococcus viridans (harte Form).

7. John L., 63 J., Krankenhausaufnahme am 1. 9. 37.

Anamnese: Seit Mitte Juni 1937 ist Pat. elend und unlustig, hat häufiges Aufstoßen, belegte Zunge, Fieber, vorübergehende Schmerzen im rechten Oberarm „wie Rheuma", öfters Nachtschweiße. Gewichtsverlust. Ab 13. 8. 37 Temperatur gemessen, liegt zwischen 37,5 und 38,5. Röntgenologisch an den Brustorganen kein Befund. Widal mehrmals negativ. Am 31. 8. ziehende Schmerzen im linken Oberbauch, abends 39,8 Temperatur. Krankenhauseinweisung.

Befund: Mäßiger E.Z. und K.Z. Linker Oberbauch etwas druckempfindlich, sonst an den Organen kein wesentlicher Befund. Urin: Eiweißprobe negativ. Sediment: Leukoz. Blutbild: Hb. 95 Proz., Erythr. 4,4 Mill., Leukoz. 9600.

Verlauf: Temperatur um 38. Im Sediment Leuko- und Erythrozyten, daher Zystoskopie. Befund: Prostatahypertrophie, Balkenblase, Zystitis, ein kleiner Blasenstein wird extrahiert. Am 14. 9. röntgenologisch Wurzelgranulome festgestellt, darauf die erkrankten Zähne gezogen, jedoch ohne Einfluß auf die erhöhte Temperatur. Allmählich zunehmende Schwäche und Abmagerung. Hb. sinkt von 95 Proz. auf 84 Proz., Erythrozyten von 4,4 auf 3,6 Mill. Leukozyten zwischen 9600 und 18400. Milz weiterhin nicht tastbar. Im Urin Eiweißprobe positiv, im Sediment Erythr. und Leukoz., später auch regelmäßig granulierte Zylinder. Ende Oktober Nachweis von Augenhintergrundsblutungen. Später trat noch ein diastolisches Geräusch über der Aorta auf, der 2. Aortenton wurde betont und klappend. In den letzten Wochen war Pat. verwirrt. Am 19. 12. 37 Exitus letalis unter dem Bilde der Pneumonie.

Obduktionsbefund: Rezidivierende ulzerös-polypöse Endokarditis der Aortenklappe. Pulpahyperplasie der Milz. Glomerulonephritis. Milz- und Niereninfarkte. Katarrhalisch-eitrige Tracheobronchitis mit unregelmäßigem Oedem der Lungen. Hochgradiger Stauungsmagendarmkatarrh. Prostatahypertrophie. Zystitis. Allgemeine Anämie und Abmagerung.

Bakteriologisch-serologische Untersuchungen: Vom Hausarzt eingesandte Blutproben ergaben negativen Widal. Während des Krankenhausaufenthaltes stieg die Agglutination auf Typhus von 1:100 bis schließlich 1:800. Aus 7 Stühlen, 3 Urinen, 1 Galle und 4 Blutkulturen wurden keine Typhusbakterien gezüchtet. (Pat. gab an, daß er während des Krieges gegen Typhus geimpft worden sei.) Aus den 4 Blutkulturen (am 25. 10., 21. 10, 2. 11. und 4. 12. 37) wurden aus einem Kubikzentimeter Blut des Patienten je 20, 31, 7 und 44 Kolonien des Streptococcus viridans gezüchtet. Die Streptokokkenbefunde werden weiter unten im Zusammenhang dargestellt.

8. Hans E., 61 J., Krankenhausaufnahme am 20. 11. 37.

Anamnese: Etwa 1907 Gonorrhöe. 1914 bei Explosion auf S. M. S. Braunschweig mit in die Luft geflogen. Zwei Jahre in verschiedenen Lazaretten wegen epileptiformer Anfälle und allgemeiner Zittrigkeit. Letztere verlor sich im Laufe der nächsten 20 Jahre fast ganz. Epileptiforme Anfälle zuerst täglich, dann in allmählich länger werdenden Abständen, jetzt noch etwa alle 8—10 Wochen. Letzter Anfall Mitte Oktober 1937. Seit etwa 3 Monaten zunehmende allgemeine Schwäche, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust von angeblich 32 Pfund. Seit etwa 6 Wochen außerdem bei Treppensteigen usw. heftiges Beklemmungsgefühl über der ganzen Brust, ohne Schmerzen. Nachts oft plötzlich Beklemmung und Atemnot, bei Aufstehen und Umhergehen Linderung. Viel Husten und Auswurf. In der Nacht vom 18. zum 19. 11. 37 Anfall mit heftiger Atemnot, Beklemmung und Todesangst. 20. 11. Krankenhauseinweisung.

Befund: Ausreichender E.Z. Blasse Haut, geringe Zyanose der Lippen, geringe Beinödeme. Pupille links weiter als rechts, besonders links stark verzogen. Schlechte Lichtreaktion besonders links. Konvergenzreaktion etwas besser. Herz: nach links verbreitert, systolisches Geräusch über dem ganzen Herzen, diastolisches Geräusch über der Aorta. Puls unregelmäßig. Lunge: Geringe Schallverkürzung über der ganzen rechten Lunge. Leber 2 Querfinger unterhalb des Rippenbogens tastbar, nicht schmerzhaft. Milz nicht tastbar. Urin: Eiweiß

Hauch, Sediment: Leukoz., später vereinzelt Erythrozyten. Blutbild: Hb. 78 Proz., Erythr. 4,6 Mill., Leukoz. 9200. Riva-Rocci: 110/60, später 115/50, 115/35, 130/45.

Verlauf: Anfang Dezember Subokzipitalpunktion: Nonne schwach positiv, 50/3 Zellen, WaR. negativ, Mastixkurve normal. Im Blutbild keine wesentliche Anämie. Ansteigen der Restwerte im Blut. Milz wird tastbar. Einmal Infarktsputum. Fieber verläuft zeitweise als Continua um 39 mit einzelnen Erhebungen bis 40,2, später subfebril. Pat. klagt fast dauernd über Beklemmungsgefühl, fühlt sich meist sehr elend, nimmt allmählich an Gewicht ab. 24. 1. 38 unter Kreislaufversagen Exitus letalis.

Obduktionsbefund: Verruköse und ulzeröse Endokarditis der Aortenklappe. Erweiterung der Herzhöhlen. Embolische Herdnephritis. Milzschwellung. Milzinfarkt. Pfenniggroße Blutungsherde in der weichen Hirnhaut. Blutungsherde in der Harnblasenschleimhaut. Katarrhalisch-eitrige Zystitis. Braune Induration und unregelmäßiges Oedem der Lungen. Lobulärpneumonie beider Unterlappen. Hochgradige Stauung und Verfettung der Leber. Allgemeine hochgradige Anämie.

4 Blutkulturen (am 3. 12., 7. 12., 15. 12. und 22. 1.): Aus einem Kubikzentimeter Venenblut des Patienten wuchsen je 24, 11, 48 und 160 Streptokokkenkolonien. Die Befunde werden weiter unten im Zusammenhang dargestellt.

9. Walter Sch., 30 J., Krankenhausaufnahme 6. 10. 38.

Anamnese: Pat. litt oft an Erkältungen. 1927 Appendektomie. 1929 Angina mit „Herzbeutelentzündung" und wechselnden Schmerzen in den Knie- und Fußgelenken. Tonsillektomie. Seitdem war Pat. gesund und arbeitsfähig und trieb Sport (10000 m-Lauf etc.). Seit dem Frühsommer 1938 fühlte Pat. sich weniger frisch als bisher und stellte Gewichtsverlust fest. Seit Mitte September Magenkatarrh und Bettlägerigkeit. Ende September flüchtige Gelenkschmerzen an den Zehengrundgelenken und Temperatur zwischen 37 und 38,5. Anfang Oktober schmerzhafte Schwellung an der rechten Halsseite bis zum Kieferwinkel. 6. 10. Krankenhausaufnahme.

Befund: Asthenischer blasser Pat. in reduziertem E.Z. und K.Z. Lippen und Fingernägel zyanotisch. Uhrglasnägel. Kleine embolische Blutung unter dem linken Zeigefingernagel. Herz: Grenzen nach links verbreitert. Spitzenstoß in der linken Axillarlinie. Leises systolisches Geräusch mit Punctum maximum über der Spitze, lautes diastolisches Geräusch mit Punctum maximum über der Aorta. Pulsus celer et altus. Kapillarpuls. Milz tastbar. Urin: Eiweiß: Trübung. Sediment: o. B. Blutbild: Hb. 90 Proz., Erythr. 4,1 Mill., Leukoz. 14000. Temperatur: 38,1. Riva-Rocci: 110/70. WaR. negativ.

Verlauf: Herzbefund unverändert. Riva-Rocci: 110/0! Temperatur meist Continua um 38 oder zwischen 37 und 38. Im Urin kein Eiweiß, im Sediment gelegentlich ganz vereinzelt Erythr. und Leukozyten. Die sekundäre Anämie nimmt allmählich zu bis Hb. 55 Proz. und Erythr. 3,8 Mill. Subjektives Befinden wechselnd. Im Oktober mehrmals kleine Embolien an Händen und Füßen. Ende Dezember 1938 befand sich Pat. noch in stationärer Behandlung.

3 Blutkulturen (am 10. 10., 15. 10. und 30. 10. 38): Aus einem Kubikzentimeter Venenblut wuchsen je 7, 2 und 4 Kolonien des Streptococcus viridans (harte Form). Die Befunde werden weiter unten im Zusammenhang dargestellt.

Die Krankengeschichten zeigen im wesentlichen das bekannte Bild der Endocarditis lenta. In den Fällen 6. L. und 7. L. wurde klinisch ein Milztumor stets vermißt, doch konnte pathologisch-anatomisch eine Milzschwellung festgestellt werden. Einer gesonderten Besprechung bedarf der Fall 4. Heinrich M. Das klinische Bild ist gekennzeichnet durch Gelenkrheumatismus und Herzfehler in der Anamnese, durch Endokarditis mit Aorteninsuffizienz, Milztumor, Nephritis, zunehmende sekundäre Anämie, Embolien und entspricht insoweit der klassischen Endocarditis lenta Schottmüllers. Nicht in vollem Einklang mit dem vielfach beschriebenen Bilde der Endocarditis lenta stehen das hohe Fieber mit Schüttelfrösten und der nach der Anamnese scheinbar frühe Exitus letalis nach klinisch schwerem Verlauf der Krankheit. Doch hat schon 1912 Lorey aus der Schottmüllerschen Klinik über 2 Fälle von akuter Endokarditis berichtet, in denen die Blutkulturen den Streptococcus viridans als Erreger ergaben. Loreys 1. Fall bot — abgesehen von dem raschen Verlauf und dem remittierenden Fieber mit Temperaturen bis über 40 und zahlreichen Schüttelfrösten, ähnlich dem Bilde einer thrombophlebitischen Sepsis — die klinischen Befunde der Endocarditis lenta und endete nach knapp 8 Wochen Gesamtdauer tödlich. Der andere Fall Loreys war klinisch atypisch, entwickelte eine Mitralinsuffizienz, wurde wieder fieberfrei und sogar arbeitsfähig. Schwalbe zitiert in ihrer Arbeit einen Fall von Herrlein, der nach 19 Tagen tödlich endete. Sie beschreibt weitere 4 Fälle von Endocarditis acuta aus der Schottmüllerschen Klinik, bei denen in wiederholten Blutkulturen und postmortal aus inneren Organen Streptokokken als Erreger nachgewiesen wurden, die völlig identisch waren mit dem echten Streptococcus

viridans. Das klinische Bild entsprach im einzelnen der Endocarditis lenta, nur verlief meist die Fieberkurve in einer verhältnismäßig hohen Continua. Alle Fälle endeten tödlich nach 2½ bis 8 Wochen. Unser Fall 4. Heinrich M. läßt sich zwanglos eingliedern in die von Schwalbe beschriebenen Krankheitsbilder. Wir legen Wert darauf, durch die vorstehenden Hinweise auf Arbeiten aus der Schottmüllerschen Schule zu belegen, daß der echte Streptococcus viridans auch eine akute Verlaufsform der Endokarditis erzeugen kann. Irgendwelche Zweifel an der klinischen und dadurch vielleicht auch ätiologischen Einheitlichkeit unserer Fälle, die sich allenfalls auf das septische Krankheitsbild des Falles 4. Heinrich M. stützen könnten, sind durch diese Beweise entkräftet.

3. Technik der Blutkultur.

Zum Verständnis der Beschreibung unserer Kulturergebnisse geben wir eine Darstellung der Blutkulturtechnik im Zeißlerschen Institut. Die zur Blutkultur benötigten Nährböden werden in „großen Röhren aus Jenaer Glas nach Zeissler“ (1) bereitgehalten. Die Röhren sind 25 cm hoch und 2½ cm weit bei 2 mm Wanddicke. Zwei Arten von Nährböden werden regelmäßig für die Anlegung einer Blutkultur benutzt, 1. 2proz. Traubenzuckeragar zur Anlegung von Plattenkulturen, 2. ½proz. Traubenzuckerbouillon mit einem Zusatz von 3 Proz. Liquoid (La Roche), der als gerinnungshemmendes Mittel die Gewinnung einer flüssigen Traubenzuckerliquoidblutbouillonkultur gewährleistet. In die großen Röhren aus Jenaer Glas werden je 60 ccm des Traubenzuckeragars oder je 50 ccm der Traubenzuckerliquoidbouillon abgefüllt, im Autoklaven bei 120° sterilisiert und im Kühlschrank aufbewahrt. Für jede Blutkultur wird die erforderliche Anzahl steriler Traubenzuckeragarröhren im Dampftopf erhitzt zur Verflüssigung des Agars und bis zur Beimpfung im Wasserbad bei 45° flüssig gehalten. Die Beschickung der Kulturröhren mit dem zu untersuchenden Blut geschieht unmittelbar am Krankenbett. Mit einer 50 ccm-Luerschen Spritze mit Kubikzentimeterskala- — Spritze und Kanüle werden bei 200° trocken sterilisiert bereitgehalten — werden 30—50 ccm Blut aus der Armvene des Patienten möglichst steril entnommen. 1—3 Traubenzuckeragarröhren werden mit je 12 ccm Blut beschickt, Agar und Blut gut miteinander vermischt, und der Inhalt jeder Röhre in je 4 Petrischalen zu Platten ausgegossen. 2 Traubenzuckerliquoidbouillonröhren werden mit je 5—10 ccm Blut beschickt. Nachdem Kulturflüssigkeit und Blut durch vorsichtiges Schwenken miteinander vermischt sind, erscheint die Traubenzuckerliquoidblutbouillon zunächst gleichmäßig rot. Da dieser Nährboden durch die gerinnungshemmende Wirkung des Liquoidzusatzes flüssig bleibt, sinken die Blutkörperchen zu Boden und die überstehende Flüssigkeit ist klar und von gelblicher Farbe. Nach Abschluß der Sedimentierung, die meist über 24 Std. dauert, ist zwischen dem Blutkörperchenbodensatz und der überstehenden Flüssigkeit eine scharfe Grenze. Auf der Grenzschicht des Bodensatzes sieht man dann graugelbliche Flecken in unregelmäßig landkartenartiger Anordnung, die in der Regel aus Leukozytenfladen bestehen. Doch können gelegentlich langsam wachsende Bakterien das gleiche Bild auf der Grenzschicht erzeugen. Mit einer Kapillarpipette entnehmen wir etwas Nährboden aus den Flecken der Grenzschicht und prüfen im Grampräparat auf Keime.

In der Regel ist das Bakterienwachstum in der Traubenzuckerliquoidblutbouillon durch diffuse Trübung der überstehenden Flüssigkeitssäule leicht zu erkennen[1]). Gleichzeitig mit der Trübung der Traubenzuckerliquidblutbouillon erscheinen in den gegossenen Traubenzuckerblutagarplatten isolierte

1) Allein der Streptococcus longissimus wächst charakteristisch in großen Flocken, die erst nach einigen Tagen zu diffuser Trübung der Kulturflüssigkeit mit reichlichem Bodensatz über dem Blutkörperchenbodensatz zusammenfließen [Spengler, Wirth (1), Lehmann (2)].

Einzelkolonien. Das Bild dieser Einzelkolonien ist auch bei Reinkulturen oft äußerst bunt. Größe, Form, Farbe und Hofbildung der Einzelkolonien sind wesentlich mitbestimmt durch die Lage der Kolonie entweder auf der Agaroberfläche oder im Agar eingebettet oder zwischen Agarunterfläche und Glasboden der Petrischale. Daher werden zahlreiche Einzelkolonien von den Platten und mit der Kapillarpipette aus dem Bodensatz der Traubenzuckerliquoidblutbouillonröhren entnommene Proben auf Blutagarplatten ohne Zucker und in flüssige Nährböden gebracht, 1. zur Artbestimmung des gezüchteten Keimes, 2. zur Prüfung auf Reinkultur, 3. zur Isolierung etwa in Mischkultur gewachsener Keime.

Wenn nach 5tägiger aerober Bebrütung bei 37° weder in den Traubenzuckerblutagarplatten noch in den Traubenzuckerliquoidblutbouillonröhren Bakterienwachstum erkennbar ist, wird von dem Bodensatz jeder Röhre mit der Kapillarpipette reichlich in Leberbouillon übertragen und gleichzeitig ein Grampräparat angefertigt. Die Leberbouillonröhrchen werden 2 Tage anaerob bebrütet (Zeissler (1)]. Ergibt auch diese Prüfung kein Bakterienwachstum, so wird das Kulturergebnis „steril" ausgegeben. Da in den flüssigen Traubenzuckerliquoidblutbouillonröhren als Verunreinigung hineingeratene Keime ebenfalls schrankenlos wachsen können, muß das Wachstum in diesen Röhren mit strengerer Kritik bewertet werden als der Befund zahlreicher Einzelkolonien in den Traubenzuckerblutagarplatten.

Cecil, Nicholls und Stainsby wiesen in Blutkulturen von Kranken mit akutem fieberhaftem Gelenkrheumatismus in 84 Proz. von 31 Fällen „Viridansstreptokokken" nach. Sie verimpften große Blutkoagula, die mindestens einen Monat lang kontrolliert wurden. Durchschnittlich nach 17 Tagen gelang der Streptokokkennachweis.

Freund und Berger züchteten in fast 100 Proz. der Fälle bei Endocarditis lenta, Endokarditis und Sepsis aus dem Venenblut Streptokokken, und zwar ganz überwiegend grünwachsende Streptokokken. Ihre Methode bestand darin, daß sie den abgesetzten Blutkuchen von 5—10 ccm Venenblut in einem Erlenmeyerkolben mit 50 ccm 10proz. Pferdeserumbouillon etwa 4—6 Tage, selten länger, bebrüteten und alle 24 Std. auf Blutagarplatten ausstrichen. Auf der Grundlage der bakteriologischen Ergebnisse von Freund und Berger wiesen Isaac-Krieger und Friedländer auf den häufigen Befund von „Viridansstreptokokken" bei rekurrierender Endokarditis hin und sahen in rekurrierender Endokarditis und Endocarditis lenta nur verschiedene Formen der gleichen Grundkrankheit. Lehmann (2) hat die Methode von Freund und Berger in zahlreichen Blutkulturen nachgeprüft und nicht bestätigt. Lehmann betont die große Gefahr der Verunreinigung bei häufigen Ueberimpfungen.

Wir versuchten festzustellen, ob mit der im Zeisslerschen Institut angewendeten Blutkulturmethode bei längerer als 5tägiger Bebrütungsdauer in einem höheren Prozentsatz Viridansstreptokokken gefunden werden könnten. Bei 54 verschiedenen Blutkulturen — in 32 Fällen lautete die klinische Diagnose Endocarditis lenta oder Endokarditis — stellten wir nach Abschluß der 5tägigen Bebrütungszeit die Traubenzuckerliquoidblutbouillonröhren und die daraus beimpften, erst 1—2 Tage anaerob bebrüteten Leberbouillonröhren zu weiterer aerober Bebrütung bei 37° in den Brutschrank. Etwa alle 8 Tage wurden die 4 Röhren durch Grampräparate geprüft, zum letztenmal 30—35 Tage nach Anlegung der Kultur. Nach dieser Frist waren 36 Kulturen in allen 4 Röhren steril geblieben. 14 Kulturen zeigten in je 1—2 Röhren Bakterienwachstum: 4mal diphtheroide Stäbchen, 4mal Hefe, je 2mal Staphylokokken, Sarzine und aerobe Bazillen (Sporenträger). In 3 Kulturen wuchsen aus je einem Röhrchen Streptokokken nach Art der Milchsäurestreptokokken. Nur ein einziger Fall brachte nach 18 Tagen ein verwertbares Kulturergebnis: Mikrococcus melitensis. Der Fall soll a.a.O. beschrieben werden. Die Untersuchungen erstreckten sich von Februar bis Juni 1938. Vielfach zeigten zeitlich zusammenliegende Kulturen gleiche Keimflora. Wir fassen das Ergebnis unserer Untersuchungen

an 54 Blutkulturen dahingehend zusammen, daß die längere Bebrütungsdauer über 5 Tage hinaus in bezug auf vermehrte Züchtung von Viridansstreptokokken erfolglos war und in Bestätigung der Beobachtung Lehmanns (2) erneut die Gefahr der Verunreinigung bei häufiger Oeffnung der Kulturröhren dargestellt hat.

4. Bakteriologische Befunde bei Endocarditis lenta.

In den Blutkulturen unserer Fälle 7. L. und 8. E. war in der Regel nach 24 Std., spätestens nach 2—3 Tagen das Wachstum der Streptokokken in den Traubenzuckerliquoidblutbouillonröhren als Trübung und in den Traubenzuckerblutagarplatten in Gestalt von grünen Koloniepünktchen erkennbar. Aus den 4 Blutkulturen von Fall 7. L. waren aus einem Kubikzentimeter Venenblut je 20, 31, 7 und 44 Kolonien des Streptococcus viridans (harte Form) gewachsen. Aus dem Herzblut der Leiche wurde derselbe Keim gezüchtet. Nach Ausstreichen auf eine zuckerfreie Blutagarplatte wuchsen Kolonien, die für das unbewaffnete Auge erst nach 2—3 Tagen als kleine Pünktchen sichtbar waren. Bei Durchmusterung der Platten im Zeisslerschen Plattenkulturmikroskop bei 25facher Vergrößerung sahen wir schon nach 24 Std. kleine rundliche Kolonien, die sich nach 2—4 Tagen zu der eingangs beschriebenen harten Form des Streptococcus viridans entwickelten. Wir betonen, daß die harte Form des Streptococcus viridans nur bei wenigstens 25facher Vergrößerung deutlich zu erkennen ist. Die schöne grüne Farbe der Kolonien, die Schottmüller (1) veranlaßte, diesen Keim als „Streptococcus viridans" zu bezeichnen, sahen wir nur bei Kolonien, die in den Blutagar eingebettet sich entwickelten. Die Kolonien auf der Blutagaroberfläche waren dagegen grau bis farblos und zeigten auch nach 5—6 Tagen keinerlei Hofbildung etwa in Form von Vergrünung oder Hämolyse. Schottmüller (1) hat im Jahre 1903 die konstante Grünfärbung der Kolonien im Blutagar beschrieben, während er die Farbe der Kolonien auf der Blutagaroberfläche als grau bis grünschwarz gekennzeichnet hat. Unsere harte Form des Streptococcus viridans aus den Fällen 7. L. und 8. E. entspricht in ihrer Farbengebung genau der von Schottmüller gegebenen Beschreibung.

Die Prüfung des Bodensatzes der Traubenzuckerliquoidblutbouillonrörchen und zahlreicher Einzelkolonien aus den Traubenzuckerblutagarplatten durch Ausstreichen auf die Oberfläche von zuckerfreien Blutagarplatten ergab in der 1., 3. und 4. Blutkultur des Falles 7. L. Reinkulturen des Streptococcus viridans (harte Form). Nur die 2. Blutkultur brachte ein anderes Ergebnis. Schon in den Traubenzuckerblutagarplatten unterschieden sich etwa 10 Proz. der Kolonien durch ihre größere Ausdehnung und weniger scharfe Begrenzung — letztere im Plattenkulturmikroskop bei durchfallendem Licht besonders gut erkennbar — von den kleinen kugeligen Kolonien der harten Form. Auf der Blutagaroberfläche wuchsen aus diesen größeren Exemplaren ganz flach kegelförmige, glatte, graue Streptokokkenkolonien, die sich im Gegensatz zur harten Form leicht vom Nährboden abstreifen ließen. Bei der Prüfung des Bodensatzes der Traubenzuckerliquoidblutbouillonröhren auf zuckerfreien Blutagarplatten wuchsen die Streptokokken der einen Röhre nur in der platten, glatten Kegelform, während aus der anderen Röhre beide Kolonieformen gezüchtet wurden.

Die Untersuchung des Herzblutes der Leiche ergab im direkten Ausstrich bakterioskopisch nur grampositive runde Diplokokken. Zur Kultur wurden Proben des Herzblutes in einem Röhrchen mit ½proz. Traubenzuckerbouillon aerob, in einem Leberbouillonröhrchen anaerob und auf eine zuckerfreie Blut-

agarplatte ausgestrichen aerob bebrütet. In den flüssigen Kulturen überwucherte Pneumobakterium Friedländer die Kokken. Auf der Blutagarplatte waren nach 3 Tagen winzige Kolonien sichtbar, die am 6. Tage als harte Form des Streptococcus viridans bestimmt wurden.

Gleichzeitig mit dem eben beschriebenen Fall 7. L. untersuchten wir 4 Blutkulturen des Falles 8. E. Aus einem Kubikzentimeter Venenblut des Patienten wuchsen je 24, 11, 48 und 160 Streptokokkenkolonien. Die 4. Blutkultur war 60 Std. vor dem Exitus letalis angelegt worden. In allen 4 Kulturen entsprach das Bild der Traubenzuckerliquoidblutbouillonröhren und der Traubenzuckerblutagarplatten durchaus den Blutkulturen des eben beschriebenen Falles 7. L. Bei Prüfung auf zuckerfreien Blutagarplatten erwiesen sich jedoch die beiden ersten Blutkulturen als Reinkulturen der glatten, leicht von der Blutagaroberfläche abstreifbaren, platt-kegelförmigen Streptokokkenwuchsform, die wir in der 3. Blutkultur des Falles 7. L. neben der harten Form des Streptococcus viridans gesehen hatten. Auch aus den Traubenzuckerliquoidblutbouillonröhren der 3. und 4. Blutkultur des Falles 8. E. wuchs nur diese glatte Wuchsform. Von den zahlreichen Einzelkolonien, die wir aus den Traubenzuckerblutagarplatten der 3. und 4. Blutkultur isolierten und auf Blutagarplatten ausstrichen, wuchs der weitaus größte Teil ebenfalls in der glatten, platten Kegelform, einige wenige Kolonien aber in der harten Form des Streptococcus viridans.

Bei der Untersuchung des Herzblutes der Leiche fanden wir im direkten Ausstrich bakterioskopisch nur grampositive runde bis spindelige Kokken in Ketten, in der Kultur 1. Bacterium Proteus, 2. Bacterium coli commune, 3. Bacillus tertius. Die Streptokokken waren von Bacterium Proteus überwuchert. Eine gleichzeitige bakteriologische Untersuchung des Inhaltes der Vena iliaca einerseits, der Vena axillaris andererseits (Dr. med. habil. Helmcke, Berlin als Gast) erbrachte genau denselben bakterioskopischen und kulturellen Befund wie die Herzblutuntersuchung.

Nach den beiden eben dargestellten Fällen kam ein weiterer Fall von Endocarditis lenta, Fall 9. Sch., zur Beobachtung, der bakteriologisch in der gleichen Weise untersucht wurde wie die Fälle 7. L. und 8. E. Aus 3 Blutkulturen des Falles 9. Sch. wurden aus einem Kubikzentimeter Patientenblut je 7, 2 und 4 Streptokokkenkolonien gezüchtet. Hier blieben die beiden Traubenzuckerliquoidblutbouillonröhren jeder Blutkultur völlig klar und durchsichtig. In den Röhren der 1. Blutkultur war makroskopisch überhaupt kein Wachstum erkennbar. In den Röhren der 2. und 3. Blutkultur wurden nach 48 Std. auf der Grenzschicht des Blutkörperchenbodensatzes bis reiskorngroße blaßbräunliche Wärzchen sichtbar, die sich im Grampräparat als dicke Kokkenklumpen erwiesen, die am Rande ihre Zusammensetzung aus dicht ineinandergeflochtenen Streptokokkenketten erkennen ließen. Kontrollausstriche des Bodensatzes der Traubenzuckerliquoidblutbouillonröhren aller 3 Blutkulturen auf zuckerfreie Blutagarplatten ergaben immer die harte Form des Streptococcus viridans in Reinkultur. In den Traubenzuckerblutagarplatten, die bei Anlegung jeder Blutkultur mit dem frisch entnommenen Patientenblut gegossen wurden, sah man bei der 1. Blutkultur nach 24 Std, bei der 2. und 3. Blutkultur erst nach 72 Std. feinste grüne Koloniepünktchen, um die nach 5 Tagen ein schmaler hämolytischer Hof sichtbar wurde. Zahlreiche dieser Einzelkolonien wurden zur Feststellung der Wuchsform auf zuckerfreie Blutagarplatten ausgestrichen. Dabei entwickelten sich 28 Kolonien der 1. Blutkultur zur harten Form, während 2 Kolonien nebeneinander die harte und die glatte Form bildeten. Von 15 Kolonien der 2. Blutkultur wuchs eine einzige in der harten Form, während die übrigen 14 Kolonien auf der zuckerfreien Blutagarplatte in sogenannten Ueber-

gangsformen wuchsen, d. h. jede einzelne Kolonie bildete um eine Warze mit eingesunkenem Zentrum eine runde, glatte, weiche Randzone aus, so daß die harte und glatte Wuchsform in einer Kolonie vereinigt schienen. Diese Uebergangsformen wuchsen schon in der nächsten Generation wieder als reine harte Formen weiter, so daß es nicht gelang, aus der 2. Blutkultur direkt die glatte Form zu züchten. Aus den Traubenzuckerblutagarplatten der 3. Blutkultur wurden 25 Einzelkolonien auf zuckerfreie Blutagarplatten ausgestrichen, von denen 22 Kolonien die harte Form rein und 3 Kolonien harte und glatte Wuchsformen nebeneinander aufwiesen.

Fassen wir das Ergebnis sämtlicher Blutkulturen der 3 Fälle 7. L., 8. E. und 9. Sch. kurz zusammen, so haben wir im Fall 7. L. regelmäßig die harte Form des Streptococcus viridans gezüchtet und nur einmal als Nebenbefund eine auf der Blutagaroberfläche glatte, leicht abstreifbare, plattkegelförmige Streptokokkenwuchsform isoliert, ebenso im Fall 9. Sch. regelmäßig und ganz überwiegend die harte Form des Streptococcus viridans gefunden und ganz vereinzelt daneben die glatte Form. Umgekehrt haben wir im Fall 8. E. diese glatte Wuchsform regelmäßig gezüchtet und nur als leicht zu übersehenden Nebenbefund einige wenige Kolonien der harten Form des Streptococcus viridans gefunden.

5. Die Bedeutung harter und glatter Streptokokkenwuchsformen auf der zuckerfreien Blutagarplatte bei Endocarditis lenta.

Wir haben die beiden Wuchsformen in vergleichenden Untersuchungen geprüft zur Klärung der Frage, ob die Züchtung zweier auf der Blutagarplatte völlig verschiedener Streptokokkenwuchsformen übereinstimmend aus dem Blute von 3 Patienten mit klinischer Endocarditis lenta in unseren Fällen im Sinne einer Mischinfektion durch zwei verschiedene Streptokokkenarten aufzufassen ist, oder ob die harte und die glatte Form einer Keimart angehören und Dissoziationsformen des Streptococcus viridans sind. Der nun folgenden Darstellung dieser Untersuchungen sind nur die Beobachtungen an den Streptokokkenstämmen der Fälle 7. L. und 8. E. zugrunde gelegt. Die Stämme des Falles 9. Sch. zeigten zum Teil abweichende Eigenschaften und sollen deshalb der besseren Uebersicht halber weiter unten gesondert beschrieben werden.

Die Morphologie der Streptokokken wurde in Grampräparaten von 48stünd. Aszitesbouillonkulturen geprüft, die mit je einer Einzelkolonie von einer Blutagarplatte beimpft waren. Wir sahen keinen konstanten Unterschied beider Wuchsformen. Die Einzelkokken waren rund bis spindelig, manchmal bis stäbchenförmig. Ihre Größe war nicht konstant. Im gleichen Gesichtsfeld sahen wir große und kleine Kokken, zuweilen sogar in der gleichen Kette. In anderen Aszitesbouillonkulturen waren wieder nur gleichgroße Kokken zu finden. Neben Ketten von 8—40 Gliedern sahen wir in der gleichen Kultur nicht selten Haufenbildung in reichlicher Menge, ohne daß eine Kontrolle auf der Blutagarplatte ohne Zucker eine Verunreinigung ergeben hätte.

Die Konstanz der Wuchsform auf der zuckerfreien Blutagarplatte prüften wir an 4 Stämmen der glatten Kegelform und an 2 Stämmen der harten Form in 34—43 fortlaufenden Passagen über einen Zeitraum von 4—6 Monaten. Zur Züchtung benutzten wir in stetem Wechsel die zuckerfreie Blutagarplatte und die Leberbouillon. Von der Blutagarplatte wurde eine Einzelkolonie unter Kontrolle des Auges durch das Plattenkulturmikroskop abgestochen und in Leberbouillon 3—4 Tage aerob bebrütet. Ein Tröpfchen aus der Leberbouillon wurde auf einer neuen zuckerfreien Blutagarplatte ausgespatelt, und von den auf dem Blutagar wachsenden Einzelkolonien ein gut isoliert stehendes Exem-

plar nach 3 Tagen wieder in Leberbouillon übertragen usw. Das Abstechen der Kolonien von der Blutagarplatte mußte unter Kontrolle des Auges im Plattenkulturmikroskop geschehen, da die harte Form und die glatte Form bei der geringen Größe der Kolonien nur bei wenigstens 25facher Vergrößerung einwandfrei zu erkennen sind. Die genaue Durchmusterung jeder geimpften Platte im Plattenkulturmikroskop zeigte nach einigen Passagen der in der harten Form wachsenden Stämme neben den erwarteten Kolonien der harten Form auch glatte, leicht von der Blutagaroberfläche abstreifbare platt-kegelförmige Kolonien, außerdem Mischkolonien, indem eine Warze den Mittelpunkt eines flachen Kegels bildete, oder aus einem Sektor einer Warze ein glatter, flacher Rand auswuchs. Dieses Phänomen einer Abspaltung glatter Formen aus ursprünglich reinen harten Formen wiederholte sich, nachdem es einmal begonnen hatte, fast in jeder Weiterimpfung der harten Form. Die glatten Formen nahmen oft derartig zu, daß es auch mit Hilfe des Plattenkulturmikroskopes Mühe machte, noch eine reine harte Form zur Weiterimpfung zu finden. Da die glatte Form in der Leberbouillon sich rascher vermehrte als die harte Form, impften wir gelegentlich in Strichkulturen von Platte zu Platte weiter. Bei dieser Methode traten die glatten Formen auch immer wieder auf, ohne aber so stark zu überwuchern wie in der Leberbouillon.

Im allgemeinen hielt sich eine von der glatten Form „gereinigte" harte Form nur über wenige Passagen rein. Die vergleichenden kulturellen Untersuchungen wurden daher häufig durch neuauftretende Abspaltungen glatter Formen aus harten Formen gestört, so daß die harten Formen erst wieder durch Strichkulturüberimpfung in mehreren Passagen „gereinigt" werden mußten. Diese Erfahrungen zeigten die Unmöglichkeit, regelmäßig in bestimmten Abständen Reinkulturen der harten Form für Kaninchenimpfungen zwecks Serumgewinnung zur Verfügung zu haben. Wir mußten daher auf eine serologische Prüfung verzichten und uns darauf beschränken, die harte und die glatte Form des Streptococcus viridans kulturell und im Tierversuch miteinander zu vergleichen.

Während die harte Form in den Passagen immer wieder glatte Formen abspaltete, blieb die glatte Form in allen Generationen konstant, mochte es sich um einen der glatten Originalstämme oder um eine Abspaltung eines glatten Stammes aus einer harten Form handeln. Nie wurde ein Rückschlag der glatten Form in die harte Form beobachttet. Die Wachstumsgeschwindigkeit und die Koloniegröße der glatten Form nahmen in späteren Generationen zu, so daß auf der zuckerfreien Blutagarplatte schon nach 24 Std. mit bloßem Auge Einzelkolonien erkennbar waren und isoliert stehende Einzelkolonien nach mehreren Tagen Stecknadelkopfgröße überschreiten konnten. Die harte Form zeigte in späteren Generationen nur unbedeutende Zunahme der Wachstumsgeschwindigkeit und der Koloniegröße.

Auf der Traubenzuckerblutagarplatte (Nähragar mit 2 Proz. Traubenzucker und 20 Proz. Menschenblut) wuchsen beide Formen üppiger als auf der zuckerfreien Blutagarplatte. Beide Formen färbten den Traubenzuckerblutagar braun. Bei Bebrütung im luftverdünnten Raum (anaerob) blieb diese Bräunung des Traubenzuckerblutagars aus. Im übrigen wurde die Entwicklung beider Formen durch den Sauerstoffentzug nicht merkbar beeinflußt.

Bei Züchtung auf Nähragar ohne Zucker und Blut entwickelten sich beide Formen nach Wuchsform, Wachstumsgeschwindigkeit und Koloniegröße ebenso wie auf der zuckerfreien Blutagarplatte. Auch bei 23° wuchsen beide Formen typisch auf der Agarplatte ohne Zucker und Blut, wenn auch

wesentlich zarter und langsamer als bei einer Bruttemperatur von 37°. Das Wachstum auf den bei 23° bebrüteten Agarplatten war in den ersten Tagen nur mit Hilfe des Plattenkulturmikroskopes zu erkennen.

In einfacher Nährbouillon ohne Zusätze wuchsen beide Formen kümmerlich als feine Trübung. Die glatte Form bildete einen geringen feinflockigen Bodensatz, die harte Form einen sehr feinkörnigen Bodensatz und Wandstippchen.

In ½proz. Traubenzuckerbouillon bildete die glatte Form in 24 bis 48 Std. einen feinflockigen Bodensatz, der $^1/_5$ bis $^1/_3$ der im übrigen klaren Flüssigkeitssäule einnahm. Die harte Form wuchs in bräunlichen Kügelchen, die dem Boden oder der Wand des Glases fest anhafteten und meist erst nach 2—3 Tagen mit bloßem Auge erkennbar waren. Die Bouillon blieb klar. Diese typischen Wuchsformen der glatten und der harten Form in Traubenzuckerbouillon waren nicht konstant. Nicht selten war die Bouillon auch diffus getrübt.

Ein Zusatz von 1 ccm einer 10proz. Lösung von taurocholsaurem Natrium zu 3 Tage alten Traubenzuckerbouillonkulturen löste die Streptokokken nicht auf. Stellten wir nach Zusatz des taurocholsauren Natriums die Kultur über Nacht in den Brutschrank von 37°, so beobachteten wir am nächsten Morgen bei manchen Kulturen eine geringe Aufhellung der Bouillontrübung, nie eine vollständige Auflösung der Kokkenmasse. Proben aus diesen Kulturen auf Blutagarplatten ausgestrichen, wuchsen prompt an.

In einer Reihe von Traubenzuckerbouillonkulturen der harten Form, die in bräunlichen Kügelchen gewachsen waren, entwickelte sich nachträglich am 4.—6. Tage ein feinflockiger Bodensatz, der $^1/_5$ bis $^1/_3$ der sonst klaren Flüssigkeitssäule einnahm. Dieser nachträglich entstandene Bodensatz bestand mikroskopisch lediglich aus amorphen Flocken und wurde durch Zusatz von taurocholsaurem Natrium restlos aufgelöst, so daß das ursprüngliche Bild der bräunlichen Kügelchen in klarer Bouillon wiederhergestellt wurde. Plattenkulturkontrollen dieser Traubenzuckerbouillonkulturen, vor oder nach Auflösung des feinflockigen Bodensatzes ausgestrichen, zeigten die harte Form in Reinkultur.

Gegenüber Galle waren alle Stämme der harten und der glatten Form gleich unempfindlich.

Wir beimpften nebeneinander je 3 Röhrchen mit ½proz. Traubenzuckerbouillon, von denen das erste 10 Proz. Rindergalle, das zweite 20 Proz. Rindergalle und das dritte als Kontrollröhrchen keinen Gallezusatz enthielt. Die harte Form wuchs in allen 3 Röhrchen als bräunliche Kügelchen, die dem Glase fest anhafteten, die glatte Form als reichliche feine Flocken. Dabei zeigten die gallefreien Traubenzuckerbouillonröhrchen meist eine mehr oder weniger deutliche Trübung, während die 10- oder 20proz. Galletraubenzuckerbouillon völlig klar blieb, so daß hier die Wuchsform in Kügelchen oder Flocken besonders deutlich zu erkennen war. Kontrollausstriche aus den 3 Röhrchen, nach 24stünd. Bebrütung auf eine zuckerfreie Blutagarplatte ausgestrichen, wuchsen prompt an.

Bei der Prüfung auf Thermoresistenz wurden alle Stämme durch 15 Min. lange Erhitzung auf 60° abgetötet.

Wir impften von jedem Stamm reichlich in je zwei Traubenzuckerbouillonröhrchen, von denen das eine zur Erhitzung, das andere zur Kontrolle bestimmt war. Die Serie der zu erhitzenden Röhrchen wurden zusammen mit einem Traubenzuckerbouillonröhrchen, in das ein Thermometer so hineingehängt war, daß die Quecksilberkugel etwa 1 cm über dem Boden des Röhrchens in der Nährbodenflüssigkeit hing, in ein Wasserbad von 60° gebracht. Das wie beschrieben eingehängte Thermometer zeigte nach 2 Min. 60° an. Nach dieser Erwärmungszeit von 2 Min. blieben die Röhrchen noch 15 Min. im Wasserbad und danach 1 Min. in Eiswasser getaucht. Bei der darauf folgenden Bebrütung bei 37° blieben die erhitzten Kulturen nach 9tägiger Bebrütung steril, während die gleichzeitig beimpften Kontrollröhrchen prompt anwuchsen. Während der Wasserbaderhitzung muß das hineingehängte Thermometer ständig beobachtet werden, damit die häufigen Temperaturschwankungen rechtzeitig erkannt und ausgeglichen werden können. Bei dem ersten Versuch sahen wir Schwankungen bis 58 und 62°. In weiteren Versuchen betrugen die Schwankungen infolge häufigen Regulierens nur einen halben Grad nach oben und unten. Die ununterbrochene Beobachtung des Thermometers

ist lästig, aber notwendig. Temperaturschwankungen von 1—2° können das Versuchsergebnis beeinflussen. Bagger untersuchte die Thermoresistenz von „Enterokokken". Dabei überlebten eine einstündige Erhitzung auf

56°	100	Proz.	der	Stämme,
60°	95	„	„	„
62°	60	„	„	„
63°	41	„	„	„
65°	2,7	„	„	„

Eine Bestätigung seiner Untersuchungen mit kleinen Temperaturdifferenzen stellt unsere Beobachtung dar, daß eine Erhitzung unserer Streptokokkenstämme auf 58° völlig abweichende und regellose Ergebnisse brachte, während die Erhitzung auf 60° gleichmäßig alle Stämme in 15 Min. abtötete.

Die Fähigkeit, Aeskulin zu spalten, prüften wir mit der von K. Meyer (4) angegebenen Methode, indem wir die Stämme der glatten und der harten Form in 0,2proz. Aeskulinbouillon züchteten und nach 3tägiger Bebrütung bei 37° einige Tropfen einer 1proz. Ferrizitratlösung zusetzten. In allen Proben mit unseren aus den beiden Fällen von Endocarditis lenta gezüchteten harten und glatten Streptokokkenwuchsformen war die Kultur sofort tiefschwarz.

Die Prüfung mit Lackmusmilch nach Heim (1) zeigte ebenfalls die Uebereinstimmung beider Wuchsformen im Kulturversuch.

Beide Wuchsformen brachten die Lackmusmilch zur Gerinnung und färbten sie nach 24 Std. rot bis rosa, nach 48 Std. elfenbeinweiß mit knapp 1 cm breiter, roter oberer Randzone.

In Blutbouillon wuchsen die harte Form und die glatte Form ohne Hämolyse unter diffuser Trübung der Bouillon und Braunfärbung des Blutes.

Im Bakterizidieversuch nach Schottmüller (6) wurden beide Wuchsformen nach 24 Std. abgetötet.

Bei Beimpfung des frischen Blutes mit wesentlich mehr als 100 Keimen pro ccm nahm die Zahl der Keime nach 4—7 Std. stark ab, stieg aber nach 24 Std. wieder an. Doch wurden von den Stämmen des Falles 8. E. noch bis 600 Keime pro ccm binnen 24 Std. abgetötet. Stamm 1 (glatt) aus Fall 7. L. war widerstandsfähiger. Wir sahen in 4 Std. eine Verminderung von 300 auf 27 Keime und 24 Std. nach Beginn des Versuches wieder eine Zunahme auf 120 Keime.

Die Tierpathogenität, geprüft an weißen Mäusen, war bei beiden Wuchsformen gleich gering.

½ ccm des Bodensatzes einer 24stünd. Aszitesbouillonkultur wurde einer 15 g schweren weißen Maus in die Bauchhöhle gespritzt. Mit jedem der 6 zu prüfenden Stämme wurde je eine Maus infiziert. Fünf dieser Tiere zeigten nach 4 Wochen keine Krankheitserscheinungen. Nur das mit Stamm 2 (glatt) infizierte Tier starb nach 3 Tagen. Aus dem Herzblut wurde die glatte Form des Streptococcus viridans gezüchtet. Eine andere 15 g schwere weiße Maus wurde ebenfalls mit ½ ccm Aszitesbouillonkulturbodensatz des Stammes 2 (glatt) intraperitoneal gespritzt und starb innerhalb 20 Std. Das Herzblut war steril. Ein drittes Tier, mit ¼ ccm Aszitesbouillonkulturbodensatz des Stammes 2 (glatt) intraperitoneal gespritzt, zeigte nach 4 Wochen keine Krankheitserscheinungen.

Die Untersuchung des Kohlehydratspaltungsvermögens an 12 verschiedenen Kohlehydraten ergab völlige Uebereinstimmung der harten und der glatten Form, vergleiche Tabelle II, Stämme 1—4.

Als Nährboden diente Rindfleischbouillon mit einem Zusatz von 1 Proz. des zu prüfenden Kohlehydrates und 7,5 Proz. Lackmuslösung als Indikator. Diese Form der Kohlehydratreihe wird im Zeisslerschen Institut zur biochemischen Differenzierung der anaeroben Bazillen benutzt (Zeissler 1) und stand daher gebrauchsfertig zur Verfügung.

Nachdem uns im Anfang der Untersuchungen mehrere Stämme des Falles 7. L. rasch zugrunde gegangen waren, impften wir die noch lebenden Stämme zur Erhaltung in Hirnbrei. Nach 1—2tägiger Bebrütung bei 37° weiterhin bei Zimmertemperatur aufbewahrt, blieben die Hirnbreikulturen monatelang

am Leben. Nach 5—6 Monaten war die in Hirnbrei eingeimpfte harte oder glatte Form, wie Ausstriche auf zuckerfreie Blutagarplatten zeigten, unverändert erhalten, obgleich die Nährbodenflüssigkeit des Hirnbreis inzwischen bis auf wenige Tropfen eingetrocknet war.

In den Tabellen I und II sind die biologischen Eigenschaften der beiden Wuchsformen des Streptococcus viridans übersichtlich dargestellt. Stamm 1 (glatt) ist eine glatte Form, die in 7. Generation aus der Herzblutkultur des Falles 7. L. abgespalten wurde. Alle übrigen Stämme des Falles 7. L. sind verlorengegangen. Bei den verlorengegangenen Stämmen war nur das Wachstum in Bouillon ohne Zusätze, in ½proz. Traubenzuckerbouillon, in Aeskulinbouillon und auf der zuckerfreien Blutagarplatte sowie das Verhalten gegenüber taurocholsaurem Natrium geprüft worden und hatte in allen Einzelheiten Uebereinstimmung mit der oben gegebenen Beschreibung der biologischen Eigenschaften gezeigt. Die Stämme 2—4 sind aus Fall 8. E. gezüchtet, Stamm 2 (glatt) direkt als glatte Form aus der 2. Blutkultur, Stamm 3 (hart) als harte Form aus der 3. Blutkultur, Stamm 3 (glatt) als glatte Form aus Stamm 3 (hart) in 9. Generation abgespalten, Stamm 4 (hart) als harte Form aus der 4. Blutkultur und Stamm 4 (glatt) als glatte Form in 3. Generation aus Stamm 4 (hart) abgespalten. Anschließend folgen in den Tabellen I und II 5 Stämme des Falles 9. Sch. Die Stämme 5 (hart) und 5 (glatt) sind aus der 1. Blutkultur und zwar aus einer in harte Form und glatte Form aufgespaltenen Einzelkolonie der Traubenzuckerpatientenblutagarplatte gezüchtet, entsprechend die Stämme 7 (hart) und 7 (glatt) aus der 3. Blutkultur, während aus der 2. Blutkultur nur die harte Form, Stamm 6 (hart), direkt isoliert wurde.

Die einzelnen Ergebnisse der vergleichenden biologischen Untersuchung dieser Stämme des Falles 9. Sch. sind in den Tabellen I und II nachzulesen. Hier im Text sollen nur einige kurze Hinweise gegeben werden. Im Gegensatz zu den Viridansstreptokokken der Fälle 7. L. und 8. E., die auf der zuckerfreien Blutagarplatte als graue Kolonien und nur in den Blutagar eingebettet grün wuchsen, immer ohne jegliche Hofbildung, zeigten die Kolonien des Falles 9. Sch. ein anderes Bild. Nach 2—4 Tagen nahm der zunächst farblose, sehr zarte Rasen auf der zuckerfreien Blutagarplatte einen feinen grünen Schimmer an. Einzelkolonien waren von einem sehr feinen grasgrünen Hof umgeben. Nach 5—6 Tagen ging der grüne Hof in einen schmalen hämolytischen Hof über. Ebenso zeigten die Kolonien im Blutagar nach 2—4 Tagen einen grünen Hof, nach 5—6 Tagen einen hämolytischen Hof. Bei Musterung der Oberflächenkolonien im Plattenkulturmikroskop erschien die harte Form nach 48 Std. als winziger halbkugeliger Knopf. Nach 72 Std. wurde die zentrale Eindellung der Kolonien sichtbar und erst nach 96 Std. war die harte Form als Warze voll ausgebildet. Bei den meisten Oberflächenkulturen der Stämme des Falles 9. Sch. fiel die Unregelmäßigkeit der Koloniegröße auf, sowohl bei der harten Form als auch bei der glatten Form. Außer dem andersartigen Wachstum auf der zuckerfreien Blutagarplatte wiesen die Stämme des Falles 9. Sch. noch andere Unterschiede gegenüber den Stämmen der Fälle 7. L. und 8. E. auf, z. B. im Wachstum in Lackmusmilch und in der Kohlehydratreihe usw. Weitere Einzelheiten sind den Tabellen zu entnehmen. Im letzten Abschnitt der vorliegenden Arbeit werden die Unterschiede in der Biologie von Viridansstreptokokken aus verschiedenen Fällen von Endocarditis lenta näher erörtert.

Hier soll nur die harte Form mit der glatten Form verglichen werden. In Bestätigung der oben dargestellten Beobachtungen an harten und glatten Wuchsformen von Viridansstreptokokken wurde wieder die biologische Uebereinstimmung beider Wuchsformen festgestellt. Die glatte Form wuchs nur

Tabelle

Die biologischen Eigenschaften harter und glatter Wuchsformen von

Alle Stämme wuchsen in 2proz. Traubenzuckerblutagar als feine grüne Punkte; wuchsen auf cholsaures Natrium nicht aufgelöst; waren thermolabil (60° 15 Min.); wuchsen in Blutbouillon [Stamm 1 (glatt)

	Stämme und Herkunft[1])	Morphologie in 48stünd. Aszitesbouillonkultur, immer grampositiv	Wuchsform auf der zuckerfreien Blutagarplatte[2])	Wuchsform auf der 2proz. Traubenzuckerblutagarplatte	
				aerob	anaerob
Endocarditis lenta	Fall 7. L. 1 (glatt) Fall 8. E. 2 (glatt) 3 (hart) 3 (glatt) 4 (hart) 4 (glatt)	Runde Kokken in Ketten bis 40 Glieder, reichlich Haufenbildung. Gelegentlich auch länglich-spindelige bis stäbchenförmige Kokken	nach 24—48 Stunden sichtbare, höchstens stecknadelkopfgroße, graue Kolonien ohne Vergrünung oder Hämolyse	Kolonien üppiger als auf zuckerfreiem Blutagar. Nährboden braun. Harte und glatte Form typisch wachsend	ebenso üppig wie aerob. Nährboden nicht gebräunt
	Fall 9. Sch. 5 (hart) 5 (glatt) 6 (hart) 7 (hart) 7 (glatt)	zarte und plumpe runde Kokken in Ketten bis 60 Glieder. Geflecht- und Klumpenbildung	nach 48—96 Stunden sichtbare, höchstens stecknadelkopfgroße grüne Kolonien mit grünem Hof und Späthämolyse		Wachstum schlechter als aerob. Nährboden nicht gebräunt
Pleuraempyem	8 (hart) 8 (glatt) 9 (hart) 9 (glatt)	runde Kokken i. kurzen Ketten und Haufen, einmal längere Ketten bis 40 Glieder	nach 24 Std. eben sichtbare grüne Kolonien mit grünem Hof und weißem Zentrum, nach 3 Tagen geringe Hämolyse	Kolonien üppiger als auf zuckerfreiem Blutagar. In der Aufsicht weiß, in der Durchsicht grün	(hart): nach 72 Std. bei 25facher Vergrößerung eben sichtbar (glatt): nicht gewachsen
Sputum	10 (hart) 10 (glatt)	runde Kokken in Ketten bis 60 Glieder	nach 24 Std. sichtbare grüne Kolonien mit intensiv grünem Hof und weißem Zentrum	üppige Kolonien. Intensiv grüner Hof	sehr ungleiche Größe der Kolonien, meist sehr winzig. Kein Hof
	11 (hart) 11 (glatt)	zarte, runde bis spindelige Kokken in Ketten bis 20 Glieder	(hart): Uebergangsform[3]), intensiv grüner Hof. (glatt): glatte Form, kein Hof		
	12 (hart) 12 (glatt)	zarte, runde bis spindelige Kokken in Ketten bis 20 Glieder. Bei 12 (hart) einzelne Stäbchenformen	nach 24 Std. eben sichtbare Kolonien. Zarter, grüner, außen hämolytischer Hof. (hart): Typisch. (glatt): Kegel mit zentraler knopfförmiger Erhebung	(hart): üppige, weiße Warze mit Rand. Intensiv grüner Hof. (glatt): üppiger, weißer Knopf. Intensiv grüner Hof.	Koloniegröße ungleich. Grüner und hämolyt. Hof. (hart): Warze (glatt): runder Knopf, etwas warzig
	13 (glatt)	runde bis spindelige Kokken in Ketten bis 60 Glieder. Ungleiche Kokkengröße			
	14 (hart) 14 (glatt)	runde bis spindelige Kokken in Ketten bis 20 Glieder	nach 24—48 Std. sehr zarte, grünlich-graue Kolonien mit zartem grünem Hof	Nährboden braun. Grüner Hof. (hart): üppige Warze. (glatt): weißer Knopf	Nährboden nicht gebräunt. Winzige Kolonien

1) Nähere Einzelheiten sind im Text nachzulesen.

2) Wenn nicht besonders erwähnt, wächst immer „(hart)" als der Blutagaroberfläche fest anhaftende Warze (harte Form) und „(glatt)', als leicht abstreifbare, weiche, platte Kegelform.

Zeichenerklärung: + = Tod der Maus nach wenigen Tagen und Nachweis des injizierten 4 Wochen gesund und munter; (¼) = Das

I.

Streptokokkenstämmen aus Endocarditis lenta, Pleuraempyem und Sputum.

einfachem Nähragar ohne Zusätze bei 23° mit Ausnahme der Stämme 5—7; wurden durch tauro- ohne Hämolyse; wurden im Schottmüllerschen Bakterizidieversuch nach 24 Std. abgetötet vermindert].

Agar ohne Zusätze bei 37°	Bouillon ohne Zusätze	½proz. Traubenzucker-bouillon	10- u. 20proz. Galle-Traubenzucker-bouillon	Aeskulin-bouillon 3tägig	Lackmusmilch	Tierversuch, weiße Mäuse[4])
Kolonieform und Koloniegröße wie auf zuckerfreiem Blutagar	(hart): meist klar, bräunliche Kügelchen an der Glaswand festhaftend. (glatt): meist trüber feiner Bodensatz	(hart): meist klar, bräunliche Kügelchen an der Glaswand festhaftend. (glatt): meistklar, $^1/_5$ der Flüssigkeit ist feinflockiger Bodensatz	völlig klar. (hart): bräunliche festhaftende Kügelchen. (glatt): reichliche feine Flocken	schwarz	nach 24 Std. rot bis rosa, nach 48 Std. elfenbeinweiß mit 1 cm breiter, roter, oberer Randzone. Gerinnung	0 +,(+), 0 (¼) 0, 0 0, 0 0 0
Typische Wuchsformen, rascher und üppiger wachsend als auf zuckerfreiem Blutagar	klar, geringer körniger bis flockiger Bodensatz	fast klar, geringer körniger bis flokkiger Bodensatz	klar, kümmerlicher flockiger Bodensatz	dunkelbraun bis schwarz	nach 9 Tagen nicht verändert	0 0 0 0 +, 0
Kolonieform und Koloniegröße wie auf zuckerfreiem Blutagar	(hart): fast klar, wenig Bodensatz, (glatt): trübe, Bodensatz	(hart): fast klar, reichlicher Bodensatz, (glatt): trübe, reichlicher Bodensatz	klar, geringes Wachstum als Bodensatz	schwarz	nach 24 Std. Gerinnung und rot bis rosa	(+), 0 0 0 0
kümmerlich	trübe, Bodensatz	trübe, reichlicher Bodensatz	(hart): nach 24 Std. abgetötet, (glatt): lebend	blaßgrau	ebenso wie die Stämme 1—4, siehe oben	+, 0 (¼) +, 0 (¼)
			nach 24 Std. lebend			0 +, 0 (¼)
etwas zarter als auf zuckerfreiem Blutagar		trübe, reichlicher Bodensatz und Wandstippchen	nach 24 Std. abgetötet.	unverändert	nach 48 Std. Gerinnung und Rötung	+, 0 0
sehr zart, ungleiche Größe der Kolonien					ebenso wie die Stämme 1—4, siehe oben	+, +
wie auf zuckerfreiem Blutagar	klar, feiner Bodensatz	klar, (hart): feiner Bodensatz, (glatt): reichlicher Bodensatz	gutes Wachstum in feinen Körnchen	schwarz		0 (+), 0

3) „Uebergangsform" bedeutet Warze mit runder weicher Randzone.

4) ½ ccm des Bodensatzes einer 24stünd. Aszitesbouillonkultur einer 15 g schweren weißen Maus intraperitoneal eingespritzt.

Streptokokkenstammes im Herzblut; (+) = Tod der Maus, Herzblut steril; 0 = Maus nach letzte Versuchstier wurde mit ¼ ccm infiziert.

Tabelle II.
Kohlehydratreihe.

Stämme			Rindfleischbouillon mit 7,5proz. Lackmuslösung und je 1 Proz.											
			Glyzerin	Mannit	Dulzit	Isodulzit	Glukose	Galaktose	Lävulose	Saccharose	Laktose	Maltose	Inulin	Salizin
Endocarditis lenta	7. L.	1 (glatt)	0	+	0	(+)	+	+	+	+	+	+	+	+
	8. E.	2 (glatt) 3 (hart) 3 (glatt) 4 (hart) 4 (glatt)	0	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	9. Sch.	5 (hart) 5 (glatt) 6 (hart) 7 (hart) 7 (glatt)	0	0	0	0	+	+	+	+	0	+	0	+
Pleura-empyem		8 (hart) 8 (glatt) 9 (hart) 9 (glatt)												
Sputum		10 (hart) 10 (glatt) 11 (hart) 11 (glatt)	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+	0	0
		12 (hart) 12 (glatt) 13 (glatt)	0	0	0	(+)	+	+	+	+	+	+	0	0
		14 (hart)	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+	0	+
		14 (glatt)	0	0	0	(+)	+	+	+	+	+	+	0	+

Zeichenerklärung: 0 = unverändert; + = einwandfreier Umschlag nach rot; (+) = leichte Rötung.

etwas rascher und üppiger als die harte Form. Zum Beispiel war die Lackmusrötung in manchen Röhren der Kohlehydratreihe bei den in der glatten Form wachsenden Stämmen meist schon nach 24 Std. ganz eindeutig. Die harte Form erzielte den gleichen Farbumschlag in demselben Nährboden frühestens nach 48 Std. In einfacher Bouillon, ½proz. Traubenzuckerbouillon, Galletraubenzuckerbouillon und Aszitesbouillon war im Wachstum der harten und der glatten Form kaum ein Unterschied festzustellen. Das bakterioskopische Bild des Bodensatzes der 48stünd. Aszitesbouillonkultur zeigte bei beiden Formen die gleichen Streptokokkenketten in Geflechten, die bei der glatten Form etwas lockerer und bei der harten Form mehr in dicken Klumpen angeordnet waren. Die Prüfung auf Konstanz der Wuchsform auf der zuckerfreien Blutagarplatte zeigte wie bei den oben beschriebenen Fällen 7. L. und 8. E. wieder die einseitige Entwicklung glatter Formen aus harten Formen, während umgekehrt keine Abspaltung harter Formen aus glatten Formen beobachtet wurde.

Die vergleichende Untersuchung der harten und der glatten Streptokokkenwuchsform jedes der 3 Fälle von Endocarditis lenta hat außer dem

Abb. 1. Harte Form des Streptococcus viridans aus Endocarditis lenta.
[Stamm 5 (hart) 96 Stunden alt[1]).]

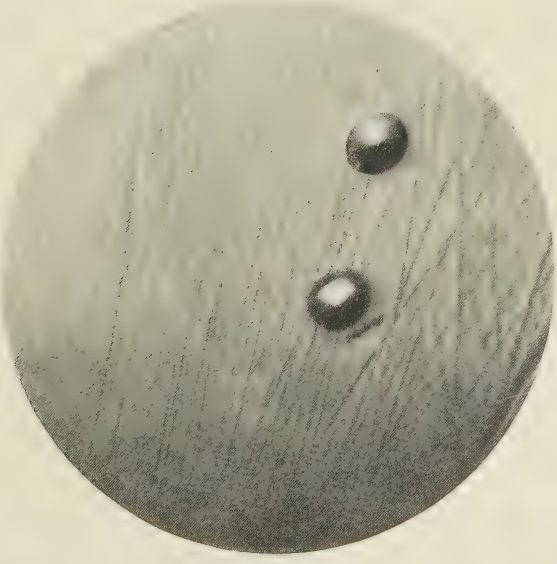

Abb. 2. Glatte Form des Streptococcus viridans aus Endocarditis lenta.
[Stamm 3 (glatt) 48 Stunden alt.]

1) Alle Aufnahmen stellen Oberflächenkulturen auf der zuckerfreien Blutagarplatte dar, die bei 25facher Vergrößerung mit dem Zeisslerschen Plattenkulturmikroskop (Zeiss, Jena) aufgenommen sind.

Unterschied im Wachstum auf festen Nährböden und in Bouillon völlige Uebereinstimmung der biologischen Eigenschaften ergeben. Die Abspaltungen der

Abb. 3. Harte Form eines viridansähnlichen Streptokokkus aus Sputum.
[Stamm 14 (hart) 48 Stunden alt.]

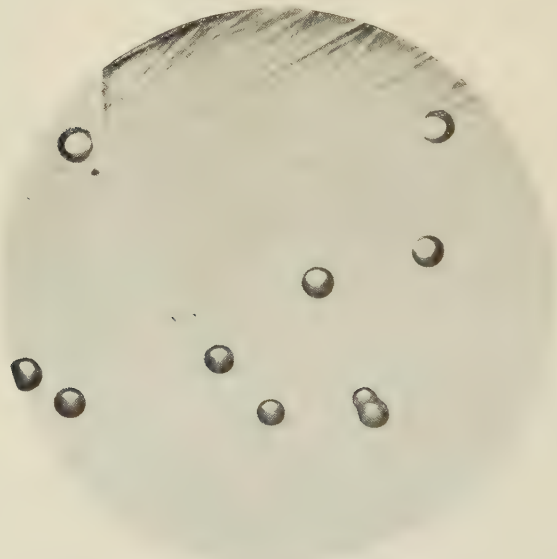

Abb. 4. Glatte Form eines viridansähnlichen Streptokokkus aus Sputum.
[Stamm 14 (glatt) 48 Stunden alt.]

einen aus der anderen Form verliefen völlig einseitig, indem immer nur die glatte Form aus der harten Form hervorging, nicht umgekehrt. Diese Tatsachen rechtfertigen die Auffassung, daß beide Wuchsformen derselben Keim-

art angehören und Dissoziationsformen des Streptococcus viridans sind. Trotz Züchtung zweier verschiedener Wuchsformen

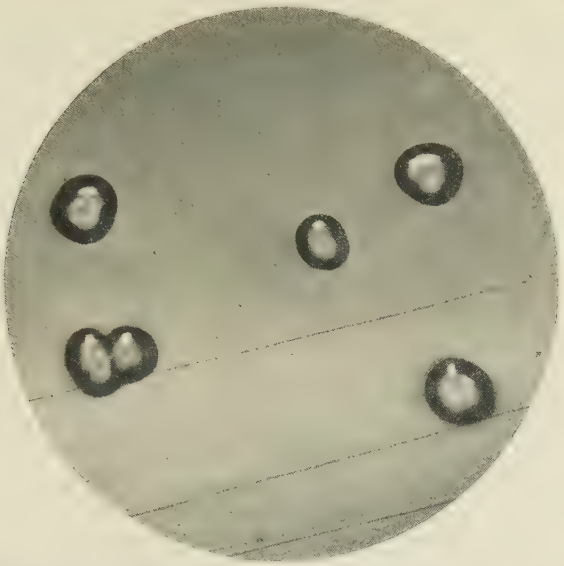

Abb. 5. Uebergangsform des Streptococcus viridans aus Endocarditis lenta als Warze mit schmalem, glattem Rand. [Stamm 5 (hart) in 18. Generation, 96 Stunden alt.]

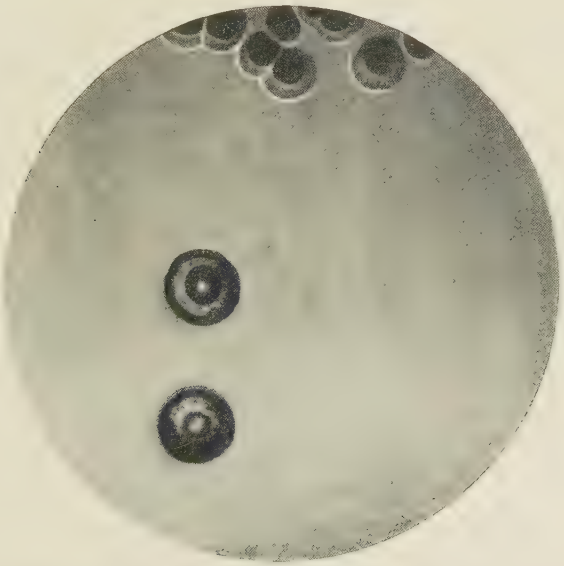

Abb. 6. Uebergangsform des Streptococcus viridans aus Endocarditis lenta als Warze mit breitem, glattem Rand. [Stamm 5 (hart) in 13. Generation, 96 Stunden alt.]

auf der zuckerfreien Blutagarplatte haben also in den Blutkulturen unserer Fälle 7. L., 8. E. und 9. Sch. Reinkulturen des Streptococcus viridans vorgelegen.

6. Harte und glatte Wuchsform grünwachsender Streptokokken aus Pleuraempyem und Sputum.

Angeregt durch die Arbeiten Thalmanns — diese zu wenig beachteten Arbeiten werden wir im nächsten Abschnitt würdigen — untersuchten wir Sputumausstriche verschiedener Patienten auf der zuckerfreien Blutagarplatte. Durchschnittlich in jedem 3. Sputum fanden wir grüne Streptokokkenkolonien, deren Wuchsform nach 48 Std. der beschriebenen harten Form des Streptococcus viridans entsprach. Gleichzeitig isolierten wir aus 2 Punktaten eines mischinfizierten Pleuraempyems jedesmal einen Streptokokkus, der ebenfalls in der harten Form des Streptococcus viridans erschien. Die klinischen Krankheitsbilder dieser Patienten hatten keinerlei Beziehungen zur Endocarditis lenta. Wir unterwarfen die Streptokokkenstämme aus Pleuraempyem und Sputum den gleichen Versuchsbedingungen wie unsere Viridansstreptokokken aus Endocarditis lenta und verweisen hinsichtlich der Ergebnisse auf die Tabellen I und II. Hier sollen nur einige tabellarisch nicht darstellbare Beobachtungen wiedergegeben werden.

Der Streptokokkus aus dem Pleuraempyem wuchs auf der zuckerfreien Blutagarplatte zuerst in 48 Std., in späteren Generationen in 24 Std., zu eben sichtbaren grünen Kolonien mit weißem Zentrum aus. Bei Musterung im Plattenkulturmikroskop bei 25facher Vergrößerung erkannte man in den ersten Generationen nur die harte Form, Stamm 8 (hart). Nach mehreren Passagen Blutagarplatte — Leberbouillon wuchs um die harte Form eine glatte, flache, runde, weiche Randzone aus, die sich in der 9. Generation als reine glatte Form abspalten ließ, Stamm 8 (glatt). Die harte Form aus dem 2. Punktat des gleichen Empyems, Stamm 9 (hart) spaltete schon in der 3. Generation die glatte Form ab, Stamm 9 (glatt). Die harte Form dieser Pleuraempyemstämme zeigte eine besondere Neigung, um die typische Warze herum die eben beschriebene glatte, weiche Randzone zu bilden, also Wuchsformen, die oben bei den Viridansstreptokokken bereits als „Uebergangsformen" gekennzeichnet worden sind. Es machte wie bei den oben beschriebenen harten Formen aus Endocarditis lenta oft große Mühe, die harte Form rein zu erhalten, während die glatte Form konstant blieb. Nur einmal beobachteten wir einen Rückschlag der glatten Form in die Uebergangsform, ohne daraus die harte Form abspalten zu können. Nach wenigen Passagen war die glatte Form rein wiederhergestellt.

Stamm 10 (hart) ist als harte Form aus einem Sputum gezüchtet. Stamm 10 (glatt) in 7. Generation als glatte Form aus Stamm 10 (hart) herausgezüchtet. In späteren Generationen nahm die Koloniegröße beider Formen erheblich zu. Stamm 11 (hart) ist als harte Form aus einem Sputum gezüchtet, Stamm 11 (glatt) in 7. Generation daraus abgespalten. Bei den Stämmen 12 (hart) und 12 (glatt) war das Bild auf der zuckerfreien Blutagarplatte wochenlang von Uebergangsformen beherrscht. Die harte Form wuchs als Warze mit weicher, runder Randzone, die daraus abgespaltene glatte Form als flacher, weicher Kegel mit weicher, knopfförmiger Erhebung im Zentrum. Erst in der 37. Generation wurde die Warze wieder ohne Randbildung gefunden. Stamm 12 (hart), während die zentrale, weiche, knopfförmige Erhebung in der glatten Form blieb, Stamm 12 (glatt). Eine ebensolche glatte Form mit zentraler, weicher, knopfförmiger Erhebung aus dem Sputum eines anderen Patienten stellt Stamm 13 (glatt) dar. Die ursprüngliche harte Form, aus der diese glatte Form abgespalten ist, war verlorengegangen. Stamm 14 (hart) ist eine harte Form aus einem Sputum, aus der in 12. Generation der Stamm 14 (glatt) als flacher Kegel mit zentraler, weicher, knopfförmiger Erhebung abgespalten wurde.

Als Ergebnis unserer vergleichenden Untersuchungen harter und glatter Wuchsformen von Streptokokken aus Endocarditis lenta, Pleuraempyem und Sputum (vergleiche die Tabellen I und II) stellen wir fest, 1. daß die beiden Wuchsformen jedes Stammes in ihren biologischen Eigenschaften übereinstimmen und sich nur durch die Wuchsform auf festen Nährböden, zum Teil auch durch die Wuchsform in einfacher Bouillon, bzw. ½proz. Traubenzuckerbouillon voneinander unterscheiden, 2. daß die Abspaltungen einseitig von der harten Form zur glatten Form führen, dagegen nicht umgekehrt harte Formen aus glatten Formen entstehen. Diese Tatsachen rechtfertigen die Auffassung, daß ebenso wie bei dem oben beschriebenen Streptococcus viridans aus Endocarditis lenta die beobachteten Abspaltungen bei grünwachsenden Streptokokken aus Pleuraempyem und Sputum Dissoziationsvorgänge darstellen.

7. Dissoziationsformen bei Streptokokken.

In den Jahren 1910—1912 hat Thalmann Beobachtungen über Streptokokken veröffentlicht, die wert sind, der Vergessenheit entrissen zu werden. Nur Wirth und Lehmann (2) haben je einmal Thalmann zitiert, aber auch Wirth und Lehmann haben anscheinend nur die Arbeit Thalmanns aus dem Jahre 1910 gekannt. In dieser Arbeit gab Thalmann (1) eine Unterteilung des Streptococcus conglomeratus Kurth in zwei Unterarten A und B an, die er häufig aus der Mundhöhle von Patienten gewonnen hatte. Beiden Unterarten gemeinsam war die Bildung fest zusammenhängender Konglomerate in Bouillon. Unterschiede ergaben sich auf der zuckerfreien Blutagarplatte. Thalmanns Beschreibung des Streptococcus conglomeratus B soll hier im Auszug wiedergegeben werden: „Auf leicht alkalischem Agar mit und ohne Zusatz von Serum wächst er in sehr kleinen, unregelmäßigen, dunklen, runzligen, höckerigen Kolonien. Sie erscheinen oft in den Nährböden eingesunken und lassen sich nur im ganzen herausheben. Mitunter sehen sie bei schwacher Vergrößerung und umgekehrter Platte wie ein Berg mit Krater aus. Mitunter bildet sich um das dickere Innere ein zarter Hof, so daß die Form tellerförmig oder hutförmig wird. Die typische Form verlor sich beim Weiterzüchten in einigen Fällen, um dann plötzlich wieder aufzutreten. — Die leicht alkalische Bouillon bleibt nach 20—24 Std. klar. Auf dem Boden finden sich entweder nur wenige, etwa stecknadelkopfgroße, gelbliche bis gelbbraune Bröckchen oder sehr zahlreiche kleine Bröckchen und Körnchen, so daß es beim Schütteln den Eindruck macht, als wenn Sandkörnchen aufgeschwemmt wären. Auf Blutagar oft ausgesprochene Hämolyse. Die Hälfte der Stämme zeigte keine oder nur geringe Hämolyse, zwei davon grünen Farbton.“ Thalmann sah neben den beiden Typen A und B auch teller- bis hutförmige Uebergangsformen, die die Bouillon gleichmäßig trübten. 1911 gab Thalmann (2) an, daß der Streptococcus conglomeratus A keine selbständige Art ist, sondern bei Fortzüchtung in den Streptococcus longissimus Spengler übergeht, und teilte 1912 mit (Thalmann 3), daß auch der Streptococcus conglomeratus B keine besondere Streptokokkenart ist: „Vielmehr können die verschiedenen Streptokokkenarten in der Form des Konglomeratus erscheinen. Während manche Stämme typische Konglomeratform aufweisen, zeigen andere nur Andeutung, in dem sie auf Agar teller- und hutförmige Kolonien bilden. Bei Fortzüchtung auf künstlichen Nährböden verlieren sie allmählich ihre Konglomeratform, allerdings mitunter erst nach zahlreichen Passagen.“ Diese Beobachtungen Thalmanns waren die Veranlassung zu unseren Sputumuntersuchungen, die im wesentlichen eine Bestätigung seiner Ergebnisse gebracht haben.

Etwa 10 Jahre nach Thalmanns Veröffentlichungen erschienen die Arbeiten von Crowe über Streptokokkenphasen, die Grumbach 1934 in Weichardts Ergebnissen der Hygiene eingehend in einer großen Tabelle dargestellt hat. In dieser Tabelle finden sich Angaben über „typische Brotkrumen- oder Reiskornformen, deren Subkulturen dazu neigen, das Typische zu verlieren und flach und transparent zu werden“. Grumbachs Mitarbeiter Levy veröffentlichte zahlreiche Abbildungen der Croweschen Streptokokkenphasen, die zum Teil den Thalmannschen Konglomeratformen und unseren harten Formen weitgehend gleichen. Bild und Beschreibung der Croweschen Streptokokkenphasen lassen keinen Zweifel bestehen, daß nach Thalmann auch Crowe, Grumbach und Levy ebensolche Streptokokkenwuchsformen gesehen haben, wie wir in Tabelle I und II dargestellt haben. Nach Grumbach sind Dissoziationen bei Streptokokken eine außerordentlich häufige Erscheinung.

Dissoziationen hämolytischer Streptokokken beschrieben Cowan, Andrewes, Eagles, Todd, Todd und Lancefield, Delves und Tunniclif und Delves. Streptokokkendissoziationen beschrieben ferner Dutton, Cooley, Hadley, Löwenthal, Styron und Spicer. Ueber Dissoziationen bei Mastitisstreptokokken berichteten Diernhofer und Hökl,

über Dissoziationen eines farbstoffbildenden Streptokokkus Fleck und Elster. Tunniclif und Woolsey sahen bei Viridansstreptokokken aus Endocarditis lenta 84 Proz. rauhe Kolonien. Fox beschrieb S- und R-Formen von Streptokokken, die aus dem Blut bei subakuter Endokarditis gezüchtet waren. Nach Fox sollen schwere Erkrankungen durch S+R-Formen oder reine R-Formen hervorgerufen werden, während klinisch langsamer verlaufende Fälle ihre Ursache im vorwiegend glatten Typ der Streptokokken haben sollen.

Vorstehende Literaturübersicht zeigt, 1. daß Dissoziationen bei Streptokokken sehr verbreitet sind, 2. daß die Wuchsform auf der Oberfläche fester Nahrböden nicht allein für die Artdiagnose ausschlaggebend sein kann (Thalmann, Diernhofer, Löwenthal).

8. Zur Differentialdiagnose des Streptococcus viridans.

Nach der Darstellung der Kulturergebnisse und der Bedeutung der Streptokokkendissoziationsformen muß nun festgesetllt werden, wieweit unsere Ergebnisse mit den Angaben der Literatur über die Diagnose des Streptococcus viridans übereinstimmen. Bei der Durchsicht der umfangreichen Streptokokkenliteratur findet sich zwar eine allgemein weitgehend anerkannte klinische Einheit Endocarditis lenta, aber in der Erregerfrage eine Wirrnis einander widersprechender Angaben. Die allgemeine Unsicherheit in der Diagnose des Streptococcus viridans ist so bedrückend, daß man schließlich hinter jede Angabe der Literatur „Streptococcus viridans" in Gedanken ein Fragezeichen setzen möchte, zumal aus den meisten Arbeiten nicht ersichtlich ist, welche Kriterien dieser Diagnose jeweils zugrundeliegen. Die Tatsache, daß es unmöglich ist, die gesamte wertmäßig sehr unterschiedliche Literatur über den Streptococcus viridans auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen, ist zu einem großen Teil darin begründet, daß die Diagnose je nach dem wissenschaftlichen Standpunkt des Autors abgewandelt worden ist. Das wird besonders deutlich an den Arbeiten über die Streitfrage „Arteinheit — Artverschiedenheit der Streptokokken", in der der Streptococcus viridans eine besondere Rolle spielt.

Arteinheit — Artverschiedenheit. Die Arteinheit der Streptokokken ist besonders von Rosenow sowie Morgenroth und seinen Mitarbeitern verfochten worden. Ausführliche Literaturangaben finden sich bei Morgenroth, Schnitzer und Berger und Lehmann (1, 2). Nachuntersuchungen haben gezeigt, daß die Ergebnisse der Unitarier nicht ausreichen, um die Arteinheit der Streptokokken zu beweisen (Le Blanc, Müller, Schottmüller (3, 4), Reiman, Rolly, Heim und Schlirf, Heim (2), Nakamura, Lehmann (1, 2) und Wirth. Außer dem Nachweis von Verunreinigungen in den Kulturen der Unitarier (Heim und Schlirf, Nakamura) finden sich auch Angaben, daß die experimentell bearbeiteten Streptokokkenstämme nicht exakt diagnostiziert waren [Müller, Lehmann (1)]. Eine Stütze der Kritik Müllers und Lehmanns sehen wir in der Feststellung, daß wir in den Arbeiten der Unitarier vergeblich nach genaueren Mitteilungen über die biologischen Eigenschaften der experimentell bearbeiteten Streptokokkenstämme gesucht haben. Die dürftigen Angaben der Unitarier über die biologischen Eigenschaften der von ihnen experimentell bearbeiteten „Viridansstreptokokken" und die Kritik ihrer Nachuntersucher lassen die Arbeiten der Unitarier nicht geeignet erscheinen als Grundlage für Erörterungen über die Diagnose des Streptococcus viridans.

Enterokokkenfrage. Für die Differentialdiagnose des Streptococcus viridans ist eine Erörterung der Enterokokkenfrage aus dem Grunde notwendig, weil jüngst Grögler in Anlehnung an Gundel und Seeler und Gundel (5) behauptete, daß in vielen Fällen von chronischer Endokarditis sogenannte „Enterokokken" nur nach dem Wachstum auf der zuckerfreien Blutagarplatte ohne weitere Differenzierung fälschlich als Viridansstreptokokken diagnostiziert würden. Die durch den echten Streptococcus viridans hervorgerufene Endocarditis lenta sei seltener als die chronische „Enterokokken"-Endokarditis. Grögler trat gleichzeitig für eine grundlegende Neubearbeitung der Endocarditis-lenta-Frage ein, um eine exakte Abgrenzung dieses Krankheitsbildes von der „Enterokokken"-Endokarditis zu erreichen.

Die Bezeichnung „Enterokokkus" hat Schmitz (1) im Jahre 1913 in die deutsche Literatur eingeführt und ist weiterhin in mehreren Arbeiten für die Arteinheit und die pathogenetische Bedeutung der „Enterokokken" eingetreten (Schmitz 2—4). Ihm zur Seite stehen in erster Linie K. Meyer und Mitarbeiter sowie Gundel und Mitarbeiter, ferner Kovacs, G. Rosenberg, Löwenberg, Kwasniewski und Henning u. a. Ausländische Literatur findet sich bei Schmitz (1) und Schönfeld ausführlich aufgeführt.

Abgelehnt wurde die pathogenetische Bedeutung der „Enterokokken" von Went, besonders auf Grund erfolgloser therapeutischer Versuche mit „Enterokokken"-Autovakzine, und von Löhr. 1931 schrieben Löhr und Raßfeld nach Darstellung der widerspruchsvollen Literatur über die „Darmstreptokokken" (S. 12 ff.): „Wir sehen hinsichtlich der pathogenen Eigenschaften der Darmstreptokokken durchaus nicht eine einheitliche Auffassung, aber es ist nicht nur dies allein, auch hinsichtlich der morphologischen und kulturellen Eigenschaften ergeben sich ganz erhebliche Schwierigkeiten." 1935 urteilte Ehrismann (1) in einem Uebersichtsreferat über die pathogenetische Bedeutung der „Enterokokken", daß sich die Zusammenfassung der verschiedenen hier vorliegenden Erreger zu einem Sammeltypus, dem „Enterococcus", pathogenetisch nicht rechtfertigen läßt. Die Bakteriologie des „Enterokokkus" würdigte Ehrismann, in Gemeinschaft mit Hartmann, Seefried und Wiechert, auf Grund von Literaturstudien und eigenen Untersuchungen und kam zu dem Ergebnis: „Enterokokken lassen sich weder im Sinne einer streng umschriebenen Bakterienart noch eines eindeutig definierbaren Typus aus der Gesamtheit der im Magen-Darmkanal vorkommenden Streptokokken differentialdiagnostisch abgrenzen." Dold erkannte auf Grund seiner Differentialfärbung die „Enterokokken" weder als einheitliche Streptokokkenart noch als Streptokokkenvariante an.

Es haben also in der Enterokokkenfrage zahlreiche und namhafte Forscher einen scharf ablehnenden Standpunkt eingenommen. Ihre Kritik gewinnt an Bedeutung durch die unüberbrückbaren Gegensätze zwischen der Auffassung Meyers und Gundels über die biologischen Eigenschaften des „Enterokokkus". Neuerdings versuchten Lodenkämper und Geih einen Weg zu einer Synthese in der Enterokokkenfrage zu zeigen. Sie berichteten über Phasenwechsel an monatelang beobachteten Streptokokkenstämmen und glaubten die verschiedene Stellungnahme Meyers und Ehrismanns zur Enterokokkenfrage mit der Hypothese erklären zu können, daß beiden Forschern vielleicht verschiedene Phasen der gleichen Streptokokkenart vorgelegen hätten. In der Literatur fehlt eine große, zusammenfassende, in allen Einzelheiten exaktexperimentell belegte Darstellung der Enterokokkenfrage aus der Feder eines Forschers, der den „Enterokokkus" als eigene Art anerkennt. Durch Zusammenstellung der über viele Arbeiten verstreuten Einzelangaben versuchten wir uns Klarheit darüber zu verschaffen, welches die wesentlichen biologischen Eigenschaften des „Enterokokkus" nach der Auffassung Meyers und seiner Mitarbeiter einerseits und Gundels und seiner Mitarbeiter andererseits sind, und wieweit sich Vergleichsmöglichkeiten der beiderseitigen Auffassungen finden.

In den Arbeiten Meyers und seiner Mitarbeiter finden sich u. a. folgende Angaben: 1924 erklärte Meyer (1) den „Enterokokkus" „mit großer Wahrscheinlichkeit für identisch mit dem Streptococcus lacticus Kruse", 1926 bestritten Meyer und Schönfeld die Identität der beiden Streptokokkenarten, „weil die Milchsäurestreptokokken keine einheitliche Gruppe darstellen". 1924 beschrieb Meyer (1) das homogene Wachstum der „Enterokokken" in Bouillon, 1926 zählte seine Mitarbeiterin Schönfeld auch Stämme, die unter Bildung eines feinflockigen Bodensatzes die Bouillon klar lassen, zu den „Enterokokken". 1924 beobachtete Meyer (1) „in der Regel Mannitvergärung, aber keine Raffinosevergärung" seiner „Enterokokken". Unter den „einwandfreien Enterokokkenstämmen" seiner Mitarbeiterin Schönfeld waren dagegen umgekehrt Raffinosevergärung und fehlende Mannitvergärung nicht gerade selten. Seit 1926 benutzten Meyer und Schönfeld die Aeskulinspaltungsfähigkeit als differentialdiagnostisches Merkmal: „Ein Stamm, der Aeskulin zersetzt, ist mit großer Wahrscheinlichkeit kein Viridans, sondern ein Enterokokkus. Wir sehen in der Prüfung auf Aeskulinspaltung das wichtigste Hilfsmittel zur Unterscheidung des Enterokokkus von den anderen Streptokokkentypen". Nun wurden Streptokokken, „die auf der Blutplatte nicht von hämolytischen Streptokokken zu unterscheiden sind", mit Hilfe besonders der Aeskulinprobe als „hämolytische Enterokokken" diagnostiziert (Meyer (3). Noch im Oktober 1927 beschrieb Meyer (2) in der Klinischen Wochenschrift einen Fall von „Enterokokkensepsis" mit „hämolytischen Enterokokken". Neben Mannitvergärung und homogenem Wachstum

in Bouillon war die Aeskulinspaltung ausschlaggebend für die Diagnose „Enterococcus hämolyticus". 2 Monate später erschien im Zentralblatt für Bakteriologie eine Arbeit von Spanier aus dem Laboratorium Meyers, in der die Aeskulinspaltung nicht mehr als ausreichend für die exakte Differenzierung des „Enterococcus hämolyticus" vom Streptococcus pyogenes hämolyticus erachtet wurde, denn „auch echte hämolytische Streptokokken können gelegentlich Aeskulin spalten". Nach Spanier war die Reduktion das entscheidende Merkmal, das keinem der „Enterokokkenstämme" fehlte, dagegen bei Stämmen des Streptococcus viridans und des Streptococcus hämolyticus stets vermißt wurde. 1936 glaubte Meyer (6) in seiner Kritik an den Ergebnissen Ehrismanns und seiner Mitarbeiter wieder das homogene Wachstum in Bouillon und die Thermoresistenz für die Diagnose „Enterokokkus" nicht entbehren zu können, neben der Prüfung auf Aeskulinspaltung, Reduktionsvermögen u. a. 1926 hatte nach Ansicht seiner Mitarbeiterin Schönfeld schon „der Nachweis von mindestens einer der für Enterokokken charakteristischen Eigenschaften für die Einreihung in den wohlcharakterisierten Typus der Enterokokken ausgereicht". Die Kritik Meyers (6) hat Ehrismann (2) scharf zurückgewiesen und u. a. bewiesen, daß die Behauptung Meyers, Ehrismann habe die Prüfung auf Thermoresistenz unterlassen, sachlich unbegründet ist (vgl. Ehrismann und Mitarbeiter, S. 326 und Ehrismann (2).

1928 beschrieb Gundel (2) den „Enterokokkus" als gelegentlich menschenpathogene Variante des Milchsäurestreptokokkus. 1930 veröffentlichte Gundel (3) ein „biologisches System der Streptokokken", in dem er „Mundstreptokokken", „Enterokokken" und „Milchstreptokokken" unter der gemeinsamen Bezeichnung „Pleomorphe Streptokokken" zusammenfaßte. Gundel unterschied diese Streptokokken nach dem Fundort, nicht nach bakteriologischen Gesichtspunkten und erklärte im Gegensatz zu Meyer und Schönfeld „Enterokokken" und „Milchstreptokokken" für identisch. Gundel gab noch eine Unterteilung der „Enterokokken" und „Milchstreptokokken" in einen Typ A und Typ B an. Der Typ A entsprach nach seiner Darstellung im wesentlichen den „Mundstreptokokken". Gegen den „nachdrücklichen Einspruch" Meyers (5) verteidigte Gundel (4) seine Einteilung der „Pleomorphen Streptokokken" und unterschied nun auch bei den „Mundstreptokokken" einen Typ A und Typ B, so daß „Mundstreptokokken", „Milchstreptokokken" und „Enterokokken" anscheinend bakteriologisch identisch waren. 1934 brachte Gundel (6) in seiner „Typenlehre" diese Einteilung der Streptokokken noch in extenso, bemerkte aber in der gleichen Arbeit beiläufig (S. 46): „Vielleicht muß man sogar die von mir gegebene Aufteilung der pleomorphen Streptokokken später weitgehend aufgeben. Dies dürfte zumindest Geltung haben für den sogenannten Typus A der pleomorphen Streptokokken". Der hier eingeleitete Stellungswechsel wurde ein Jahr später durch zwei Mitarbeiter Gundels vollzogen. In einer Arbeit aus dem Gundelschen Laboratorium gab Chryssowergis die Bezeichnung „Enterokokken" auf. In einer weiteren Arbeit aus dem Gundelschen Laboratorium stellte Gohar fest, 1. daß die Bezeichnung „Enterokokkus" zu Unrecht besteht, 2. daß zwischen den Typen A und B alle Uebergänge nachweisbar sind und die Uebergangsformen ebenso häufig wie die sogenannten „echten Enterokokken" gefunden werden.

In einer Diskussionsbemerkung teilte Schmidt (Marburg) mit, daß von den zahlreichen — nach mündlicher Mitteilung über 100 — „Enterokokkenstämmen", die Gundel als tierpathogene Stämme zur Herstellung von Enterokokkenserum nach Marburg geschickt hatte, kein einziger Tierpathogenität besaß. In der gleichen Diskussion erklärte Zeissler, daß diese Mitteilung von Schmidt (Marburg) in Verbindung mit den Arbeiten der Mitarbeiter Gundels, Gohar und Chryssowergis, der früher von Gundel und Aschoff vertretenen Anschauung, die „Enterokokken" seien die primären Erreger eines großen Teiles der Appendizitiserkrankungen, jegliche naturwissenschaftliche Grundlage entziehe. Zur Beweisführung Gundels in der Frage der pathogenetischen Bedeutung der „Enterokokken" ein Beispiel: 1928 schrieb Gundel (2): „Die Erregernatur der Enterokokken bei einzelnen Erkrankungen der Harnwege steht meines Erachtens außer jedem Zweifel, trotzdem Went dieses ablehnt im Gegensatz zu meinen Befunden und denen von K. Meyer. Ich verfüge leider bisher nur über einen einzigen Fall, wo durch die Behandlung mit Autovakzine eine Heilung erzielt werden konnte". Dieser Fall wurde 1926 beschrieben (Gundel (1): Eine chronische Zystitis zeigte auf Behandlung mit „Enterokokken"-Autovakzine und mit Arg.nitr.-Blasenspülungen „bedeutende Besserung des Befindens". 1930 berichtete Gundel (3): „Bei Enterokokken-Erkrankungen des uropoetischen Systems in manchen Fällen Heilung durch Autovakzine", ohne nachprüfbare Einzelheiten.

Zusammenfassend stellen wir fest, daß weder Meyer und seine Mitarbeiter noch Gundel und seine Mitarbeiter eine einheitliche Auffassung in der Enterokokkenfrage entwickelt haben. Daher erübrigt es sich, näher einzugehen auf die oben erwähnte Hypothese von Lodenkämper und Geih, daß vielleicht Meyer und Ehrismann verschiedene Phasen der gleichen Streptokokkenart vorgelegen hätten und nur darin die entgegengesetzte Auffassung der beiden

Forscher ihren Ursprung habe. Ferner ist die oben erwähnte Gröglersche Forderung einer Abgrenzung der Endocarditis lenta von einer „Enterokokken"-Endokarditis durch den diskreten Rückzug Gundels in den Veröffentlichungen seiner Mitarbeiter Gohar und Chryssowergis überholt. Wenn 1931 Löhr und Raßfeld (S. 53) mit Vorsicht äußerten: „Es ist möglich, daß sich aus dieser großen Gruppe (Streptococcus acidi lactici. D. Verf.) dennoch konstante Arten abgrenzen lassen, bis jetzt ist das aber noch nicht mit Sicherheit durchgeführt, so stellt das Endergebnis der Gundelschen „Enterokokken"-Forschung aus der Feder seiner Mitarbeiter Gohar und Chryssowergis in dieser Richtung einen Rückschritt dar. Diese Sachlage rechtfertigt einen weiteren Gebrauch der Bezeichnung „Enterokokkus" nicht. Dem heutigen Standpunkt der Streptokokkenbakteriologie scheint die bereits 1931 von Löhr und Raßfeld (S. 53) geäußerte Auffassung besser gerecht zu werden, „einstweilen diese ganze große Gruppe mit ihrem ältesten Namen Streptococcus acidi lactici (Grotenfeld 1889) zu bezeichnen".

9. Der Streptococcus viridans als Erreger der Endocarditis lenta.

Bei der Darstellung der Diagnose des Streptococcus viridans ist in erster Linie die Auffassung Schottmüllers und seiner Schüler zu berücksichtigen. Schottmüller (5) betonte in seinem Leitfaden der klinisch-bakteriologischen Untersuchungsmethoden, „welche große Bedeutung und welche Ueberlegenheit darin liegt, daß klinische und bakteriologische Arbeit in einer Hand ruht", und schrieb später (Schottmüller (6)]: „Ich habe in meinen Arbeiten immer wieder darauf hinweisen müssen, daß für die Beurteilung eines Streptokokkenstammes sein Verhalten im menschlichen Körper und die Krankheitsreaktionen, die er auslöst, mindestens ebenso maßgebend sind, wie seine kulturellen und tierpathogenen Eigentümlichkeiten". Schottmüllers Mitarbeiter Schulten schlug zur Nomenklatur vor, die Diagnose „Endocarditis lenta" den Fällen von Endokarditis vorzubehalten, in denen der Streptococcus viridans als Erreger nachgewiesen ist, dagegen solche Krankheitsbilder, die unter dem Bilde der Endocarditis lenta verlaufen, aber einwandfrei durch andere Keime, z. B. Staphylokokken, verursacht sind, als „lentaartige Endokarditis durch Staphylokokken" usw. zu bezeichnen. Die Schottmüllersche Schule hat also eine streng abgegrenzte klinisch-ätiologische Einheit „Endocarditis lenta hervorgerufen durch den Streptococcus viridans" herausgearbeitet. Nach dieser Auffassung berechtigt nur die Erfüllung aller klinischen und bakteriologischen Kriterien dazu, auf ein Krankheitsbild die Diagnose „Endocarditis lenta" oder einen Streptokokkenstamm den Begriff „Streptococcus viridans" anzuwenden. Die von Schottmüller betonte Notwendigkeit einer Berücksichtigung des klinischen Krankheitsbildes für die differentialdiagnostische Abgrenzung des Streptococcus viridans ist ein Beweis dafür, daß der Streptococcus viridans botanisch nicht definiert ist. Einen weiteren Beweis für die ungenügende botanische Definition des Streptococcus viridans sehen wir in den übereinstimmenden Angaben von Wirth, Gundel (3) und Jurukoff, einem Mitarbeiter Schottmüllers, über eine gewisse Variationsbreite der biologischen Eigenschaften des Streptococcus viridans. Jurukoff schrieb: „Prüft man regelmäßig die biologischen Eigenschaften der bei den einzelnen Fällen von Endocarditis lenta gezüchteten Streptokokkenstämme, so fällt auf, daß sich nicht unwesentliche Unterschiede ergeben. Ja in einem Falle der Schottmüllerschen Klinik wurden sogar bei jeder wiederholt vorgenommenen Blutkultur zwei schon durch makroskopisches Wachstum sich unterscheidende Stämme gezüchtet." Wir haben im Abschnitt 5 schon darauf hingewiesen, daß

das biologische Verhalten der Viridansstreptokokken des Falles 9. Sch. wesentlich abwich von den biologischen Eigenschaften der Stämme aus den Fällen 7. L. und 8. E. Nach der Lehre Schottmüllers besteht trotzdem keine Möglichkeit, die Zugehörigkeit sämtlicher von uns untersuchten Streptokokkenstämme aus Endocarditis lenta zum Streptococcus viridans zu bestreiten. Vielmehr bestätigen unsere Befunde die Ergebnisse Jurukoffs, der in eingehenden biologischen Untersuchungen „nicht unwesentliche Unterschiede der bei den einzelnen Fällen von Endocarditis lenta gezüchteten Streptokokkenstämme" feststellte.

Auch ein Vergleich der von den verschiedenen Forschern beschriebenen Einzelmerkmale zeigt manche Unterschiede. Wir haben in der Tabelle III die Beschreibungen von Schottmüller (1), seinem Mitarbeiter Jurukoff sowie von Wirth und Gundel (3) nebeneinandergestellt und unsere Stämme aus den Fällen 7. L., 8. E. und 9. Sch. zum Vergleich beigefügt. Nur von jeweils einem dieser Forscher beschriebene Eigenschaften sind in der Tabelle III nicht aufgeführt. Mit Rücksicht auf die Lehre Schottmüllers von der klinisch-ätiologischen Einheit „Endocarditis lenta — Streptococcus viridans" ist es wichtig zu wissen, woher die von den erwähnten Forschern untersuchten Streptokokkenstämme ihren Ursprung haben. Schottmüller gab im Jahre 1903 an, den Streptococcus viridans außer aus Endocarditis lenta auch aus Conjunktivitis, Lungenabszessen, Pleuraempyem, Peritonitis usw. gezüchtet zu haben. Später erst engte Schottmüller (7) die Diagnose Streptococcus viridans ein auf den Erreger der Endocarditis lenta, offenbar in der Erkenntnis der ungenügenden botanischen Definition des Keimes. In der Beschreibung Schottmüllers aus dem Jahre 1903, die auch in unserer Tabelle III angeführt ist, sind aber anscheinend neben Streptokokken aus Endocarditis lenta auch Stämme anderer Herkunft der Darstellung des Streptococcus viridans zugrundegelegt. Jurukoff hat 7 Stämme aus Endocarditis lenta vergleichend untersucht. Wirth unterschied einen „echten" Streptococcus viridans a von einem Streptococcus viridans b und untersuchte 15 Stämme seines Streptococcus viridans a. Davon waren 4 Stämme aus Endocarditis lenta von der Schottmüllerschen Klinik und 11 Stämme ohne klinische Beziehung zur Endocarditis lenta. Wirth untersuchte ferner 3 Stämme seines Streptococcus viridans b, nicht aus Endocarditis lenta gezüchtet. Gundel (3) untersuchte 16 Stämme, anscheinend alle aus Endocarditis lenta, denn Gundel schlug in der gleichen Arbeit vor, nur aus Endocarditis lenta gezüchtete Streptokokkenstämme als Viridansstreptokokken zu bezeichnen in Uebereinstimmung mit der Lehre Schottmüllers. Von den Viridansstreptokokken Gundels waren 3 Stämme von der Schottmüllerschen Klinik und 2 Stämme von K. Meyer zur Verfügung gestellt.

Die Brauchbarkeit der einzelnen biologischen Eigenschaften für die Diagnose des Streptococcus viridans besprechen wir nun unter Hinweis auf die Uebersicht in Tabelle III. Die Morphologie in flüssigen Kulturen zeigt neben Stämmen mit zarten, runden, gleichmäßig großen Kokken auch Stämme mit erheblichen Abweichungen nach Form und Größe. In der Literatur wurden gelegentlich extrem polymorphe Viridansstreptokokken, zum Teil auch mit mehr oder weniger reinen Stäbchenformen beschrieben (Ducret 3 Fälle, Gessler 3 Fälle, Kermorgant 2 Fälle, Ferguson, Murdock und Welch 2 Fälle, Sinek und Springer 1 Fall, Lemierre, Reilly und de Font Reaulx 1 Fall). In unseren im 2. Abschnitt beschriebenen Fällen 1. Sch. und 2. Ph. erschien der Streptococcus viridans ebenfalls zum Teil in Stäbchenformen. Die Morphologie des Streptococcus viridans ist also nicht einheitlich und daher differentialdiagnostisch unzuverlässig.

Das Wachstum auf der zuckerfreien Blutagarplatte: Ein Blick auf die betreffenden Spalten in den Tabellen I und III zeigt, daß auch Streptokokken aus Pleuraempyem und Sputum ebenso wie die Viridansstreptokokken der Literatur als langsam wachsende, kleine, grüne, dem Nährboden fest anhaftende Kolonien auf der zuckerfreien Blutagarplatte erscheinen können. Jurukoff und Lehmann (2) beobachteten, daß die Kolonien des Streptococcus viridans in manchen Fällen der Oberfläche fester Nährböden fest anhafteten und nur als Ganzes entfernt werden konnten. Wirth glaubte hierin sogar ein typisches Merkmal des Streptococcus viridans sehen zu dürfen. In den vorliegenden Erörterungen über Dissoziationen bei Streptokokken und besonders bei Viridansstreptokokken haben wir dargelegt, welche feineren Wuchsformen dem beobachteten Festhaften auf dem Nährboden zugrunde liegen. Daraus geht hervor, 1. daß der Streptococcus viridans zwar häufig, aber nicht immer, als festhaftende harte Form wächst, 2. daß diese Wuchsform durchaus keine ausschließliche Eigenschaft des Streptococcus viridans ist. Das Wachstum auf der zuckerfreien Blutagarplatte erlaubt also keine sichere Diagnose des Streptococcus viridans.

Wachstum bei niedriger Sauerstoffspannung (anaerob): Jurukoff sah gutes Wachstum unter mehr oder weniger anaeroben Bedingungen, ausgezeichnetes Wachstum in Leberbouillon. Gundels (3) Mitteilung „meist geringes Wachstum bei anaerober Bebrütung" ist zu wenig qualifiziert, um ein Urteil zu erlauben. Lemierre, Reilly und de Font Reaulx teilten einen Fall von Endocarditis lenta mit, bei dem nur bei anaerober Bebrütung aus den Blutkulturen der Streptococcus viridans gezüchtet wurde. Der zunächst anaerob gezüchtete Keim paßte sich rasch der Aerobiose an, wuchs aber anaerob immer besser als aerob. Lemierre usw. ziehen für die Züchtung des Streptococcus viridans immer die anaerobe Bebrütung der aeroben vor. Ein Blick auf die Tabelle 1 zeigt, daß die untersuchten Streptokokken aus Pleuraempyem und Sputum und die Viridansstreptokokken des Falles 9. Sch. auf der 2proz. Traubenzuckerblutagarplatte anaerob deutlich schlechter wuchsen als aerob. Dagegen wuchsen die Viridansstreptokokken der Fälle 7. L. und 8. E. anaerob ebenso gut wie aerob. Soweit die Angaben der Literatur und die hier an 3 Fällen gemachten Feststellungen ein Urteil erlauben, hat auch die Eigenschaft, bei niedriger Sauerstoffspannung gut zu wachsen, keine entscheidende Bedeutung für die Differentialdiagnose des Streptococcus viridans.

Die Züchtung auf gewöhnlichem Agar ohne Zusätze bei 23 oder 37° in gewöhnlicher Bouillon, in Blutbouillon, auf Gallenährböden, in Lackmusmilch, die Prüfung auf Nichtauflösung durch taurocholsaures Natrium, die Thermoresistenzprüfung, der Bakterizidieversuch und der Tierversuch an weißen Mäusen stellen keine bakteriologischen Methoden dar, die für die Diagnose des Streptococcus viridans genügend charakteristische und eindeutige Ergebnisse liefern. Denn auch grünwachsende Streptokokken aus Pleuraempyem und Sputum weisen bei der Untersuchung mit diesen Methoden vielfach gleiche Eigenschaften auf wie der Streptococcus viridans aus Endocarditis lenta (vgl. Tabelle I und Wirth).

Die Nährböden Lackmusmolke und Neutralrotmilch haben wir nicht benutzt. Die Angaben der Literatur bringen darüber keine einheitlichen Ergebnisse [Schottmüller (1), Jurukoff, Wirth].

Aeskulinschwärzung haben Jurukoff und Gundel (3) bei der Prüfung ihrer Viridansstreptokokken nicht beobachtet, während alle 25 in 0,2proz. Aeskulinbouillon gezüchteten Stämme aus unseren Fällen 7. L. und 8. E. nach 3 Tagen prompte Aeskulinschwärzung zeigten. Bei den Stämmen des Falles

Tabelle

Autor	Morphologie in flüssigen Kulturen	Wuchsform auf der zuckerfreien Blutagarplatte	Wachstum im Blutagar	Wachstum bei anaerober Bebrütung	Nähragar ohne Zusätze		Bouillon ohne Zusätze
					bei 23°	bei 37°	
Schottmüller 1903	nicht größer als hämolytische Streptokokken. Schwankungen in der Größe nicht selten	nach 24 Std. sehr feine graue oder schwarzgrüne Auflagerung, zuweilen erst nach 36—48 Std. sichtbar. Einzeln am 2. Tage bis Kleinstecknadelkopfgröße, auch später nicht größer		—	regelmäßig züchtbar	kleine, weißgraue Kolonien, nach 24 Std. noch sehr zart. Bei verschiedenen Stämmen zwischen dem Gros der kleinen Kolonien einzelne erheblich größere	
Jurukoff 1931	runde bis längliche Kokken in Ketten bis 20 Glieder	nach 24—48 Std. feine grünliche Auflagerung. Die Kolonien haften ziemlich fest am Nährboden	nach 24—48 (—96) Stunden feine, grüne Punkte, kaum stecknadelkopfgroß	ausgezeichnetes Wachstum in Leberbouillon	—	kaum oder sehr zart wachsend	
Eigene Stämme aus 7. L. und 8. E. vgl. Tab. I und II	Form rund bis stäbchenförmig. Größe schwankend. Ketten von 8 bis 40 Gliedern Daneben oft auch Haufen	nach 24—48 Std. feine graue Kolonien in zwei Formen: (hart): festhaftende Warze, (glatt): leicht abstreifbare glatte Form. Dissoziation glatter Formen aus harten Formen, nicht umgekehrt. Beobachtung bei 25facher Vergrößerung		üppiges Wachstum auf der 2proz. Traubenzuckerblutagarplatte	regelmäßig züchtbar	Wuchsform und Größe wie auf der zuckerfreien Blutagarplatte	keine typische konstante Wuchsform
Eigene Stämme aus 9. Sch. vgl. Tab. I und II	zarte und plumpe runde Kokken in Ketten bis 60 Glieder. Geflecht- und Klumpenbildung	nach 48—96 Std. feine grüne Kolonien mit grünem Hof in 2 Formen (vgl. oben). Späthämolyse	nach 48 bis 96 Std. feinegrüne Punkte mit grünem Hofe Späthämolyse	schlechter als aerob auf 2proz. Traubenzuckerblutagar	kein Wachstum	Wachstum rascher und üppiger als auf der zuckerfreien Blutagarplatte	
Wirth 1926 a) echt b) unecht	zarte, kurze Kettchen, aber auch längere Ketten	in den ersten Generationen oft spärlich, später wesentlich üppiger wachsende grüne Kolonien mit grünem Hof. a) fest dem Nährboden anhaftend, b) leicht abstreifbar	—	—	a) niemals züchtbar; b) regelmäßig züchtbar	kleine durchsichtige Kolonien, oft eigentümlich rauh. Unter kleinen durchsichtigen Kolonien größere undurchsichtige	
Gundel 1930	—	sehr zarte kleine schwärzliche Kolonien, meist mit weißlichem Zentrum, oft krümeligbröckeliges Wachstum. Wechselnd starke, oft nur angedeutete Vergrünung. Schwer züchtbar	—	meist geringes Wachstum	—	sehr zart, oft makroskopisch nicht erkennbar	geringe Trübung

III.

Blutbouillon	Wachstum in Gallenährböden	Taurocholsaures Natrium	Thermoresistenz	Aeskulin	Lackmusmilch	Lackmusmolke	Neutralrot-Milch	Bakterizidieversuch	Tierversuch
	—	—	—	—	—	nach einiger Zeit deutliche Rötung	—	in 24 Std. Abtötung, selten nur Verminderung (Schottmüller 1923)	äußerst geringe Pathogenität
	Wachstum		thermolabil 10 Min. 60°	keine Schwärzung	zum Teil unverändert, zum Teil nach 24 Std. rot und nach 48 Std. elfenbeinweiß mit roter Randzone	zum Teil unverändert, zum Teil Rötung und starke Trübung	zum Teil keine Veränderung, zum Teil Reduktion und völlige Gerinnung	in 24 Std. Abtötung	apathogen
keine Hämolyse	gutes Wachstum			Schwärzung	nach 24 Std. rot und nach 48 Std. elfenbeinweiß mit roter Randzone	—	—	in 24 Std. Abtötung, einmal nur Verminderung	sehr geringe Pathogenität für weiße Mäuse
	geringes Wachstum	keine Auflösung	thermolabil 15 Min. 60°	Bräunung oder Schwärzung	unverändert	—	—	in 24 Std. Abtötung	
	a) kein od. geringes Wachstum b) gutes Wachstum			—	nach 1—4 Tagen rot, eventuell Gerinnung und unten weiß	unverändert oder geringe Rötung	nach 1—4 Tagen Gerinnung und Reduktion	immer in 4 und 24 Std. Verminderung	für weiße Mäuse apathogen
—	meist kein, selten geringes Wachstum		thermolabil 30 Min. 60°	keine Schwärzung	unverändert oder rosa, selten rot, dann nach 48 bis 72 Std. Gerinnung	—	—	immer Verminderung	schwach pathogen: Selten Tod, meist nach zunächst schwerem Krankheitsbild Erholung

9. Sch. war das Aeskulinschwärzungsvermögen weniger vollkommen. Schon Ehrismann (1) hat in seinem Referat über die pathogenetische Bedeutung der „Enterokokken" ausgeführt, daß es sicher äskulinspaltende, galleresistente usw. Streptokokken gibt, die auf bluthaltigen Nährböden kaum vom Streptococcus viridans (Schottmüller) unterschieden werden können und dem Streptococcus viridans — mindestens — nahestehen. Unsere Viridansstreptokokken schwärzen Aeskulin, wachsen in 20proz. Galletraubenzuckerbouillon und haben im übrigen vollkommen die von Schottmüller beschriebenen Eigenschaften des Streptococcus viridans. Ehrismann (2) hat nachdrücklich hingewiesen auf die differentialdiagnostische Bedeutungslosigkeit des Aeskulinspaltungsvermögens. Wir züchteten aus einem Pleuraempyem einen lanzettförmigen Diplokokkus in Reinkultur, der auf der zuckerfreien Blutagarplatte nach 24 Std. üppige, schwarzgrüne Kolonien bildete, 24 Std. bebrütete 0,2proz. Aeskulinbouillon bei Zusatz von Ferrizitrat tiefschwarz färbte, durch taurocholsaures Natrium völlig aufgelöst wurde und eine intraperitoneal infizierte weiße Maus innerhalb 60 Std. tötete. In Herzblut und Milz dieser Maus wurden bakterioskopisch grampositive, lanzettförmige Diplokokken mit Kapseln nachgewiesen. Es handelte sich also um einen äskulinspaltenden Pneumokokkus. Bei mehreren Stämmen hämolytischer Streptokokken aus Abszessen und Phlegmonen sahen wir eine mit der Bebrütungsdauer langsam zunehmende Aeskulinschwärzung. Ehrismann (2) hat ähnliche Keime beschrieben. Das Aeskulinspaltungsvermögen ist demnach für die Streptokokkendifferentialdiagnose wertlos und kann niemals die Diagnose Streptococcus viridans ausschließen.

Das Kohlehydratspaltungsvermögen des Streptococcus viridans prüfte Jurukoff an 7 Stämmen, fand aber keine Uebereinstimmung seiner Stämme. Unsere Stämme aus den Fällen 7. L. und 8. E. stimmten untereinander und mit einigen Stämmen Jurukoffs überein in der Vielseitigkeit des Kohlehydratspaltungsvermögens und unterschieden sich darin von den Streptokokken aus Pleuraempyem und Sputum. Dagegen verhielten sich die Stämme des Falles 9. Sch. in der Kohlehydratreihe ebenso wie die Pleuraempyemstämme (Tabelle II).

Vorstehende Uebersicht über die Variationsbreite der biologischen Eigenschaften des Streptococcus viridans findet eine Ergänzung in einigen Angaben der Literatur über eine Züchtung von je 2 Streptokokkenstämmen mit verschiedenen Eigenschaften aus Blutkulturen je eines Patienten mit Endocarditis lenta (Jurukoff, Audibert, Beck, Rosenberg). Einige dieser Stämme wurden als „Enterokokken" bezeichnet. Wie schon im ersten Abschnitt unserer Arbeit erwähnt wurde, befinden sich auch unter den 31 Fällen von Endocarditis lenta des Altonaer Krankenhauses 3 Fälle, bei denen mehrmals je 2 verschiedene Streptokokkenstämme aus den Blutkulturen gezüchtet wurden.

Zusammenfassung.

Bis heute gibt es keine eindeutige botanische Definition des Streptococcus viridans. Einerseits zeigen aus einwandfreien Fällen von Endocarditis lenta gezüchtete Viridansstreptokokken eine erhebliche biologische Variationsbreite, andererseits finden sich Streptokokken anderer Herkunft mit den biologischen Eigenschaften des Streptococcus viridans. Für den Kliniker ist aber „Streptococcus viridans — Endocarditis lenta — unheilbare tödliche Krankheit" ein Begriff. Daher wird die Lehre Schottmüllers von der Definition der Einheit

„Endocarditis lenta — Streptococcus viridans" zugleich nach klinischen und bakteriologischen Gesichtspunkten den praktischen Anforderungen der Klinik und dem heutigen Standpunkt der Streptokokkenbakteriologie am besten gerecht. Hierbei ergibt sich die Notwendigkeit, diejenigen Streptokokkenstämme gesondert zu bezeichnen, die in ihren biologischen Eigenschaften den Viridansstreptokokken mehr oder weniger gleichen, aber keine klinische Beziehung zur Endocarditis lenta haben. Die Unterscheidung zwischen Viridansstreptokokken aus Endocarditis lenta und „viridansähnlichen Streptokokken" anderer Herkunft ist die Konsequenz der Schottmüllerschen Lehre von der klinisch-ätiologischen Einheit „Endocarditis lenta — Streptococcus viridans" und bringt den jetzigen, wenig befriedigenden Stand der bakteriologischen Diagnose des Streptococcus viridans klar zum Ausdruck.

35 Jahre wissenschaftliche Forschung haben noch keine Methode exakter bakteriologischer Bestimmung des Streptococcus viridans gebracht. Entscheidende Fortschritte auf diesem Gebiet sind nur zu erwarten auf der Grundlage umfassender, vergleichender, klinischer und bakteriologischer Untersuchungen, die sich bei der relativ geringen Zahl einschlägiger Fälle über Jahre oder Jahrzehnte erstrecken müssen. Zweck der vorliegenden Arbeit war, auf der Grundlage eigener Untersuchungen und unter Auswertung der vorhandenen Literatur die Schwierigkeiten der bakteriologischen Diagnose des Streptococcus viridans darzustellen.

Schrifttum.

Andrewes, Zbl. Bakter. I Ref. **91**, 308 (1928). — Audibert, Kongreßzbl. inn. Med. **70**, 4 (1933). — Bagger, zit. nach Lehmann (2). — Beck, Zbl. Bakter. I Orig. **125**, 385 (1932). — Cecil, Nicholls u. Stainsby, Kongreßzbl. inn. Med. **56**, 203 (1930). — Chryssowergis, Zbl. Bakter. I Orig. **133**, 435 (1935). — Cooley, Kongreßzbl. inn. Med. **66**, 564 (1932). — Cowan, Zbl. Bakter. I Ref. **76**, 20 (1924). — Crowe, zit. nach Grumbach. — Delves, Kongreßzbl. inn Med. **66**, 564 (1932). — Diernhofer, Zbl. Bakter. I Ref. **110**, 546 (1933). — Dold, Zbl. Bakter. I Orig. **127**, 374 (1933). — Ducret, Zbl. Bakter. I Orig. **111**, 367 (1929). — Dutton, zit. nach Grumbach. — Eagles, Zbl. Bakter I Ref. **93**, 251 (1929). — Ehrismann (1), Zbl. Bakter. I Ref. **119**, 97 (1935). — Ders. (2), Z. Hyg. **118**, 464 (1936). — Ders., in Gemeinschaft mit Hartmann, Seefried und Wiechert, Z. Hyg. **117**, 307 (1935). — Ferguson, Murdock, u. Welch, Zbl. Bakter. I Ref. **117**, 16 (1935). — Fleck u. Elster, Zbl. Bakter. I Orig. **125**, 180 (1932). — Fox, Zbl. Bakter. I Ref. **123**, 520 (1936). — Freund u. Berger, Dtsch. med. Wschr **1924**, 624. — Gessler, Med. Klin. **1921**, 1476. — Gohar, Zbl. Bakter. I Orig. **134**, 8 (1935). — Grögler, Arch. klin. Med. **180**, 153 (1937). — Grumbach, Erg. Hyg. **15**, 442 (1934). — Gundel (1), Zbl. Bakter. I Orig. **99**, 469 (1926). — Ders., (2), ebenda **109**, 384 (1928). — Ders. (3), ebenda **115**, 44 (1930). — Ders. (4), ebenda **118**, 68 (1930). — Ders. (5), Arch. klin. Med. **168**, 129 (1930). — Ders. (6), Die Typenlehre in der Mikrobiologie. Jena 1934). — Ders., u. Seeler, Arch. klin. Med. **164**, 190 (1929). — Hadley, zit. nach Grumbach. — Heim (1), Z. Hyg. **101**, 104 (1924). — Ders. (2), Zbl. Bakter. I Orig. **105**, 185 (1927). — Ders., u. Schlirf, Zbl. Bakter. I Orig. **100**, 24 (1926). — Herrlein, zit. nach Schwalbe. — Hökl, Zbl. Bakter. I Orig. **125**, 298 (1932). — Isaac-Krieger, u. Friedländer, Dtsch. med. Wschr. **1924**, 627. — Jurukoff, Zbl. Bakter. I Orig. **120**, 392 (1931). — Kermorgant, zit. nach Ducret. — Kovacs, Z. Immun.forschg **49**, 450 (1927). — Kruse, Zbl. Bakter. I Orig. **34**, 737 (1903). — Kurth, Arb. kais. Ges.Amt **7**, 389 (1891). — Kwasniewski u. Henning, Klin. Wschr. **1926**, 1870. — Le Blanc, Zbl. Bakter I Orig. **61**, 68 (1912). — Lehmann (1), Arch. klin. Med. **150**, 127 (1926). — Ders. (2), Erg. Hyg., **11**, 220—353 (1930). — Ders. (3), Erg. inn. Med. u. Kinderheilk. **40**, 604—749 (1931). — Lemierre, Reilly, u. de Font Reaulx, Zbl. Bakter. I Ref. **118**, 12 (1935). — Levy, Zbl. Bakter. I Orig. **135**, 391 (1935). — Lodenkämper u. Geih, Zbl. Bakter. I Orig. **137**, 270 (1936). —

Löhr, Dtsch. med. Wschr. **1929**, 1765 u. 1798. — Ders., u. Rassfeld, Die Bakteriologie der Wurmfortsatzentzündung und der postappendiculären Peritonitis. Leipzig 1931. — Löwenberg (1), Zbl. Bakter. I Orig. **102**, 244 (1927). — Ders. (2), Klin. Wschr. **1928**, 1170. — Loewenthal, Z. Hyg. **114**, 379 (1933). — Lorey, Münch. med. Wschr. **1912**, 971. — Meyer, K. (1), Klin. Wschr. **1924**, 2291. — Ders. (2), ebenda **1927**, 2045. — Ders. (3), Zbl. Bakter. I Orig. **99**, 416 (1926). — Ders. (4), ebenda **109**, 350 (1928). — Ders. (5), ebenda **118**, 65 u. 75 (1930). — Ders. (6), Z. Hyg. **118**, 204 (1936). — Ders. u. Schönfeld, Zbl. Bakter. I Orig. **99**, 402 (1926). — Morgenroth, Schnitzer u. Berger, Z. Immun.forschg **43**, 169 u. 209 (1925). — Müller, Dtsch. med. Wschr. **1922**, 928. — Nakamura, Zbl. Bakter. I Orig. **89**, 228 (1923). — Reiman, zit. nach Lehmann (2). — Rolly, Zbl. Bakter. I Orig. **61**, 86 (1911). — G. Rosenberg (1), Zbl. Bakter. I Orig. **121**, 75 (1931). — Ders. (2), Klin. Wschr. **1932**, 359. — Rosenow, ausführl. Literaturhinweise bei Lehmann (3), S. 626 ff. — Schmidt (Marburg), Zbl. Chir. **1936**, Nr 50, 2974. — Schmitz (1), Zbl. Bakter I Orig. **67**, 51 (1913). — Ders. (2), ebenda **96**, 277 (1925). — Ders. (3), ebenda **98**, 407 (1926). — Ders. (4), ebenda **117**, 380. (1930). — Schönfeld, Zbl. Bakter. I Orig. **99**, 388 (1926). — Schottmüller (1), Münch. med. Wschr. **1903**, 849 u. 909. — Ders. (2), ebenda **1910**, 617 u. 697. — Ders. (3), ebenda **1924**, 1009. — Ders. (4), Zbl. Bakter. I Orig. **93**, 40 (1924). — Ders. (5), Leitf. d. klinisch-bakteriologischen Kulturmethoden. Berlin—Wien 1923. — Ders. (6), Klin. Wschr. **1931**, 107. — Ders. u. Bingold, Handb. inn. Med. Bergmann u. Staehelin, 2. Aufl. **1**, 921 ff. (1925). — Schulten, Münch. med. Wschr. **1929**, 1161. — Schwalbe, Arch. klin. Med. **177**, 283 (1935). — Sinek u. Springer, Zbl. Bakter. I Orig. **129**, 341 (1933). — Spanier, Zbl. Bakter. I Orig. **105**, 1 (1927). — Spengler, Zbl. Bakter. I Orig. **30**, 765 (1901). — Styron u. Spicer, Kongreßzbl. inn. Med. **67**, 8 (1932). — Thalmann (1), Zbl. Bakter. I Orig. **56**, 248 (1910). — Ders. (2), ebenda, **60**, 481 (1911). — Ders. (3), ebenda **66**, 240 (1912). — Todd, Zbl. Bakter. I Ref. **91**, 307 (1928). — Ders. u. Lancefield, ebenda **94**, 254 (1929). — Tunniclif u. Woolsey, Zbl. Bakter. I Ref. **120**, 114 (1936). — Went, Zbl. Bakter. I Orig. **100**, 62 (1936). — Wirth, Zbl. Bakter. I Orig. **99**, 266 u. 438 (1926). — Zeissler (1), Handb. path. Microorg. Kolle-Kraus-Uhlenhuth, **10** (1929). — Ders. (2), Zbl. Chir. **1936**, Nr 50, 2975.

Lebenslauf.

Ich, Oswin Erich Günther, wurde am 29. Febr. 1908 in Hamburg geboren als Sohn des Stadtbaumeisters Willy Günther und seiner Ehefrau Antoinette, geb. Schommer. Ich besuchte die Oberrealschule in Altona-Ottensen und das Gymnasium Christianeum in Altona. Am 15. März 1927 bestand ich die Reifeprüfung am Gymnasium Christianeum in Altona.

Dem Studium der Medizin widmete ich mich an den Universitäten in Hamburg, München und Graz. In Hamburg bestand ich am 30. April 1931 die ärztliche Vorprüfung und am 15. Jan. 1934 die ärztliche Prüfung. Mein praktisches Jahr leistete ich in Hamburg-Altona ab an der dermatologischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg, an der Universitätskinderklinik Eppendorf und am Pathologisch-anatomischen Institut des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Altona. Am 2. Febr. 1935 erhielt ich die Approbation als Arzt. Seit dem 1. Febr. 1935 arbeite ich als planmäßiger Assistenzarzt im Allgemeinen Krankenhaus Hamburg-Altona, und zwar vom 1. Febr. 1935 bis 31. Okt. 1936 am Pathologisch-anatomischen Institut und seit dem 1. Nov. 1936 am Bakteriologischen Institut.

Oswin Günther.